STUDIEN

über

ACONIT UND ACONITIN

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KGL. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

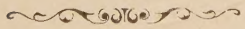
IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VORGELEGT VON

Carl-Ludwig WARTMANN

AUS GENF



GENF
BUCHDRUCKEREI KARL SCHUCHARDT
1883

Referent : Herr Prof. Dr Fick.

Meinem verehrten Lehrer

HERRN DOCTOR FICK

PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE

an der Universität Würzburg

Hochachtungsvoll gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549819_0270

STUDIEN

über

ACONIT UND ACONITIN

Die das *genus aconitum* bildenden Pflanzen gehören zu der Familie der Renonculaceen, einer an heftigen giftigen Stoffen reichen Familie. Sie vertheilen sich in mehrere Arten; mehrere derselben theilen sich selbst in Varietäten.

Ihr Name Aconit stammt vom Griechischen ἀκονη, Felsen, da sie allgemein auf hohen Bergen angetroffen werden: sie kommen besonders auf dem Jura und im schweizer Gebirge zahlreich vor.

In medicinischer Hinsicht ist die wichtigste unter diesen Arten das *aconitum napellus*; es verdankt seinen specifischen Namen der Form seiner Wurzel, welche einer kleinen Rübe (*napellus*) ähnelt. Diese 3 bis 8 cm. lange, circa 2 cm. dicke Wurzel, bietet im trockenen Zustande eine dunkelbraune Oberfläche; die Bruchfläche derselben ist grau oder hellbraun und von mehlartigem Aussehen; im frischen Zustande, verbreitet sie einen starken Geruch und hat einen herben Geschmack.

Die Pflanze selbst erreicht eine Höhe bis zu einem Meter, trägt glänzig-grüne und zerschlitzte Blätter und blaue, kappenförmige Blumen.

Diese Art zählt mehrere Varietäten, unter andern das

a. tauricum, a. spicatum, a. macrostachyum, a. neubergense, u. s. w.

Eine zweite Art bildet *aconitum lycoctonum* (Wolfsgift); diese Art unterscheidet sich von der vorigen durch gelblich weisse Blumen. Man trifft sie in den französischen Gebirgs-Wäldern; ihren Namen Wolfsgift verdankt sie einem früheren Gebrauche, der darin bestand, die zerschnittene Wurzel mit Fleischbrei zu vermischen, um die Wölfe su vergiften.

Das *aconitum cammarum* ist eine dritte Art, die auch in Europa wächst, seine blass-blaue Blumen sind grösser als diejenigen des *Napellus*. Diese Art umfasst mehrere Varietäten, so z. B. *a. variegatum, a. rostratum, a. paniculatum, a. stœrckianum,* u. s. w. Diese letzte Varietät befindet sich reichlich in der Umgegend von Wien; wie man es behauptet, ist sie diejenige, welche *Stœrck*, der erste Forscher der Wirkung des Aconits, zu seinen Versuchen vorzugsweise benutzte.

Das *aconitum anthora* ist eine alpinische Pflanze. Die blass-gelben Blumen sind mit einem einer Freiheits-Mütze ähnlichem Helm versehen, und die Wurzel besteht aus fleischigen, auswendig braunen und inwendig weissen Tuberkeln die mit zahlreichen Radicellen versehen sind. Sie galt früher als das Gegengift der andern Aconitsarten und besonders der *Thora*, einer sehr giftigen Renuncula. Dieser zugeschriebenen Eigenschaft verdankt sie ihren Namen *Anthora*, auch den Beinamen *Salutifera*; man weiss aber heute, dass diese Eigenschaft nur eine relative ist und sich einfach auf eine weniger giftige Wirkung beschränkt.

Das *aconitum ferox* wächst in dem Nepaul und auf den Gipfeln des Himalaya. Es gleicht durch seine Blumen, seine Blätter und seine Knollen dem *napellus* sehr. Es ist die giftigste Sorte dieser Art, und die Eingeborenen, die seine Knollen unter dem Namen *bish* oder *bikh* kennen, bereiten aus dem Extract derselben ein Gift für ihre Pfeile.

Auch in dem Hindostan, auf den westlichen Vorbergen des Himalaya, trifft man das *aconitum heterophyllum*, auch *a. atees* genannt. Die Knollen dieser Art sind gelblichgrau, stellenweise fast weiss; ihr Geschmack ist öhlig und mehlig, rein bitter aber nicht scharf.

Im Japan endlich wird eine siebente Art Aconitum getroffen, das *aconitum japanicum*, welches, wenn auch in geringerem Grade, doch sehr giftig ist.

Die giftigen Eigenschaften der verschiedenen Aconitarten waren schon im Alterthum bekannt und wurden von den Griechen gleich der Cicuta benutzt.

Die wirksamen Stoffe des Aconitum sind in der ganzen Pflanze, aber auf ungleiche Weise, verbreitet, so dass die Knollen, mögen sie frisch sein oder nicht, den reichsten Theil darstellen, wie der Professor *Schroff*[1] in Wien es bewies.

Diese Thatsache wurde von *Hottot* in seiner Inaugural-Dissertation (Paris 1864) bestätigt und der Prof. *Bouchardat* in seinem Jahrbuch für Therapie (1878) erinnert er habe, von den ersten Jahren nach dem Erscheinen des Werkes her, vor der aus den andern Theilen der Aconit-Pflanze, der aus den Knollen gewonnenen Tinctur den Vorzug gegeben, mit dem Bemerken, dass es ein energisches Mittel ist, welches beständiger ist als die, seiner Ansicht nach, vom Codex[2] unrecht angenommene Blätter-Tinctur.

In Bezug auf die Wirksamkeit kommt nach den Knollen das Kraut, welches vor dem Blühen bedeutend wirksamer ist; in dritter Linie endlich kommt der am wenigsten wirksame Saamen. Nach *Schroff* erhält sich in der Wurzel, nach dem Aufblühen der Pflanze, eine Wirksamkeit die noch sechsmal stärker ist, als diejenige des Krautes.

[1] *Schroff*, Einiges über Aconitum in pharmakognostischer, toxikologischer und pharmakologischer Hinsicht (Prager Vierteljahresschrift, XLII (pag. 129—184), 1854 et dans Union médicale, juin et juillet 1854.

[2] *Codex medicamentarius* heisst die französische Pharmacopea.

Erst im Jahre 1833 gelang es *Brandes* aus dem *a. napellus* ein Alkaloïd zu gewinnen, welches er unter dem Namen *Aconitin* bezeichnete. Durch sein Verfahren [1] erlangte er eine weisse, amorphe, geruchlose, sehr scharfe und sehr bittere Substanz die im Alkool und Aether sehr löslich ist, sich im kalten Wasser sehr wenig löst, im heissen Wasser aber mehr.

Er constatirte die bedeutende toxische Wirksamkeit dieser Substanz, wie ihre Proprietät, die Pupille zu erweitern.

Geiger und nach ihm *Hesse*, zogen aus den Blättern des *a. napellus* ein sehr giftiges Alkaloïd, welches die Pupille erweitert und, zu gleicher Zeit, bekam *Berthemont*, aus den Blättern derselben Pflanze, ein ebenfalls giftiges Alkaloïd, welches aber die Eigenschaft besass die Pupille zusammenzuziehen [2].

Im Jahre 1860 zog *Groves* aus dem *a. napellus* ein krystallisirtes Alkaloïd, welches die Fähigkeit besitzt krystallisirte Salze zu bilden und sehr wirksam ist [3].

Im Jahre 1864 bereitete *Hottot* aus derselben Wurzel ein sehr weisses, amorphisches, sehr leichtes und sehr bitteres Pulver, welches ohne Schärfe und Geruch ist, sich im Wasser kaum löst, dagegen im Alkool, Aether, Benzin und Chloroform sehr löslich und fähig ist mit Säuren amorphe Salze zu bilden [4]. Nach *Trousseau* und *Pidoux* wäre dieses Aconitin weit wirksamer als das krystallisirte [5].

Duquesnel bereitete im Jahre 1871 eine krystallisirte Aconitin deren chemische Formel derjenigen von *Groves* sehr ähnlich ist und, im Jahre 1874 endlich, bekam *Groves*

[1] *Dorvault*, L'officine. 5° édition 1858, p. 104.

[2] *Guibout*, Histoire naturelle des Drogues simples. Paris 1869. T. III, p. 761.

[3] *Bouchardat*, Annuaire de thérapeutique pour 1879. p. 53.

[4] *Hottot*, loc. citat.

[5] *Trousseau* et *Pidoux*, Traité de thérapeutique et de matière médicale. 8me édit. Paris 1870. T. II, p. 238.

aus dem *a. napellus* zwei sehr verschiedene Basen; die eine davon ist derjenigen von *Duquesnel* gleich und sehr wirksam, während die andere, eine unkrystallisirbare, fast wirkungslos ist.

Der ersten wurde der Name *Aconitin* erhalten, während der zweiten dagegen die Benennung *Picroaconitin*, ihrer ungeheuren Bitterkeit wegen, gegeben. Im Jahrbuch von Prof. *Bouchardat* für 1879 findet sich eine Uebersicht dieser Nachforschungen, wie auch eine chemische Beschreibung, die Formeln und die Reactionen dieser beiden Körper.

Wright der die beiden von *Groves* erlangten Basen wieder untersuchte, bestimmte seinerseits die Formeln dieser Körper, mit C_{33}. H_{43}. N. O_{12} für das Aconitin, und C_{36}. H_{40}. N. O_{11} für Picroaconitin. Er entdeckte im Aconitum noch zwei andere Substanzen, die er *Aconin* und *Pseudaconin* nannte. Ausserdem fand er eine Reaction durch welche man die Identität der Aconitin konstatiren kann und, indem er diese letzte mit Weinsteinsäure und Wärme behandelte, erlangte er einen neuen Körper den er *Apoaconitin* nannte[1].

Eine sehr wichtige Thatsache wurde durch die Arbeiten von *Wright* ans Licht gebracht, nämlich dass die Wurzeln der verschiedenen Aconitarten nicht alle, Alkaloïden mit absolut gleichen Eigenschaften enthalten. So fand er z. B. in den Knollen des *a. ferox* ein Alkaloïd welches er unter krystallisirter Form und im amorphischen Zustande erlangte und dessen Formel er mit C_{36}. H_{49}. N. O_{12} berechnete. Mann nannte es *Pseudoaconitin, Nepalin* und auch *Acroaconitin*. Wenn auch denjenigen der Aconitin ähnlich, so unterscheiden sich jedoch die physischen und chemischen Eigenschaften dieser Substanz in mehr als einer Hinsicht von derselben, obgleich nach *Bouchardat*[2] ihre physiologischen Eigenschaften wenig verschieden sind.

[1] Handbuch der pharm. Praxis, von *Hager*. Ergänzungsband, 1 Lief. Berlin 1881, p. 54—55.

[2] *Bouchardat*, loc. citat.

Nach diesem Verfasser würde das im Handel unter dem Namen *englisches Aconitin* vorkommende Produkt aus dem *a. ferox* gezogen und 60—80 Procent Pseudoaconitin enthalten, der Rest bestehend fast ausschliesslich in einem amorphischen Alkaloïd, während nach *Wright* das *a. napellus* und *a. ferox* beide im umgekehrten Verhältniss Aconitin und Pseudoaconitin enthalten, da das *napellus* besonders Aconitin und wenig Pseudoaconitin besitzt, das *a. ferox* dagegen an Pseudoaconitin reich und an Aconitin arm ist.

An diese letzte Ansicht schliesst sich *Cloëtta*[1] in der letzten Ausgabe seines Lehrbuches der Arzneimittellehre an.

Das *a. lycoctonum* enthält auch diese beiden Alkaloïden.

Die Knollen des *a. heterophyllum* oder *atees* enthalten ein anderes Alkaloïd, das *Atesin*, ein nicht giftiger Stoff den man nur in dem schwachen Verhältniss von weniger als 0,08 % antrifft; sie besitzen noch *Aconitsäure*. Diese Art Aconit officinal ist in Westindien wo sie gegen das Wechselfieber zu 1 bis 1,50 gm. *pro dosi* und als tonisches Mittel zu 4—6 dgm. *pro dosi*, drei mal täglich, angewendet wird[2].

Das *a. japanicum* gibt auch ein specielles Alkaloïd, mit eigener Formel, $C_{46}. H_{74}. N_2. O_4$.

Um vollständig zu werden, wollen wir hinzufügen dass die verschiedenen Aconitarten eine Säure, die *Aconitsäure*, enthalten, deren Formel $C_6. H_6. O_6$. von Cloëtta gegeben wird und dass *T.* und *H. Smith* glaubten in der Wurzel des *a. napellus* ein neues Alkaloïd zu finden, welchem sie den Namen *Aconellin* gaben. Dieses Alkaloïd krystallisirte sehr leicht und schien mit der *Narcotin* identisch zu sein;

[1] Prof. Dr *A. Cloëtta*, Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre. II. Auflage. Freiburg i./B. und Tübingen, 1883, p. 37.

[2] *Hager*, loc. cit.

andern Chemikern aber gelang es nicht diesen Stoff zu gewinnen [1].

Neben der von *Schroff*, *Hottot* und *Bouchardat* über die ungleiche Wirkung der verschiedenen Theile der Pflanze gemachten Bemerkung, ist die Thatsache zu erwähnen, dass die Alkaloïden selbst in denselben Theilen ungleichmässig vertheilt vorkommen.

Der Reichthum der Knollen des *Napellus* an Alkaloïden ist nach *Cloëtta* [2] ein schwacher, er beträgt ungefähr 0,07 %, davon 0,04 % an Aconitin. Die Blätter sind an Alkaloïden noch weniger reich, enthalten dagegen aber mehr Aconitsäure.

Wir finden anderseits in der Arbeit von *Dr Oulmont* [3] eine von *Duquesnel* aufgestellte vergleichende Tabelle über den Reichthum an Aconitin der diversen Aconit-Präparaten die aus den verschiedenen Theilen der Pflanze gewonnen wurden. Die von ihm angegebenen Zahlen stimmen mit der Ansicht *Cloëtta's*.

In der That enthalten nach *Duquesnel:*

100 gm. Tinct. alc. rad. aconit. nap. dessicat.	0,112 sehr reinen Aconitin.
100 gm. Tinct. alc. rad. aconit. nap. recent.	eine Quantität Aconitin welche mit der vorigen gleich zu sein scheint.
10 gm. Extr. alc. rad. aconit. nap. dessicat.	0,28 sehr reinen Aconitin.
10 gm. Extr. alc. rad. aconit nap. recent.	eine Quantität Aconitin die d. vorigen gleich zu sein scheint.
100 gm. Tinct. alc. aconit. nap. bereitet aus den frischen Blättern und Spitzen . .	0,0173 rectificirten, nicht reinen aber und farbigen Aconitin.

[1] *Guibout*, loc. citat. *Hager*, loc. citat.

[2] *Cloëtta*, loc. citat.

[3] *Dr Oulmont*, médecin de l'Hôtel-Dieu, membre de l'Académie de médecine. De l'aconit, de ses préparations et de l'aconitine considérés au point de vue thérapeutique. Paris 1877.

10 gm. Extr. bereitet aus den frischen Blättern und Spitzen	0,0175 rectificirten, nicht reinen aber und farbigen Aconitin.
100 gm. Tinct. alc. bereitet aus den trockenen Blättern	0,0275 rectificirten, nicht reinen aber und sehr farbigen Aconitin.
10 gm. Extr. alc. aconit. nap. bereitet mit den trockenen Blättern	0,0366 rectificirten, nicht reinen aber und farbigen Aconitin.
Endlich 10 gm. Extr. aq. aconit. nap. (Codex) bereitet aus dem von frischen Blättern und Spitzen gereinigten Saft	nur Spuren von rectificirten aber nicht reinen Aconitin.

Der grössere Reichthum der Knollen an Aconitin, im Vergleich zu demjenigen der andern Theile der Pflanze, ist also klar erwiesen und zugleich wird die Uebereinstimmung zwischen der Wirkung der verschiedenen Theile und ihrem Reichthum an Aconitin klar dargestellt.

Es sei noch die von *Laborde* angegebene Thatsache erwähnt, dass das aus dem *Napellus* gewonnene Aconitin eine nach dem Habitat der Pflanze wechselnde Intensität besitzt und dass nach diesem Habitat auch die toxische Wirkung der Pflanze variirt. Nach diesem Forscher also ist das schweizer Aconitum giftiger als das französische, wie das bergheimische es mehr ist als dasjenige der Gärten.

Duquesnel bemerkt auch dass die Zahlen seiner Tabelle von Präparaten gegeben worden sind, die von Pflanzen herrührten welche unter bestimmten Verhältnissen des Habitats, der Ernte-Zeit, der Dessications-Art, u. s. w. gewählt wurden und diese Zahlen mit den Verhältnissen bedeutend variiren.

Cloëtta erzählt, dass beim Versuche der Wirkung der verschiedenen im Handel vorkommenden Aconitinarten wichtige Differenzen in der Wirksamkeit ihrer respectiven Thätigkeit constatirt werden. Die Aconitin von *Petit* erwies sich 8^{mal} stärker als diejenige von *Merk* und 170^{mal} stärker als die von *Friedländer*.

Die in der Wirkung der Pflanze beobachteten Differenzen haben nichts Erstaunliches, denn wir constatiren ähnliche bei andern in der Therapie angewendeten Vegetabilien, so z. B. bei der *Digitalis*. Was die zwischen den Aconitinen von verschiedener Herkunft beobachteten Differenzen anbelangt, so erklären sie sich auch nicht nur durch verschiedene Präparirungs-Methoden, sondern auch dadurch, dass die im Handel vorkommende Aconitin, wie *Cloëtta* es bemerkt, eine Mischung von verschiedenen Alkaloïden der Pflanze ist, und das in dem sogenannten *deutschen Aconitin*, z. B. das eigentliche Aconitin sehr vorherrschend ist; verändert sich aber die Proportion etwas zwischen Aconitin und Pseudoaconitin in Folge der Verhältnisse unter welchen die Pflanze aufwuchs, so wird man leicht einsehen dass die Wirkung des chemisch gewonnenen Produktes auch in seiner Intensität variirt.

Schroff[1] hat als der Erste die Verwirrung gelöst, in der man sich vor ihm über die pharmakognostische und pharmakologische Bedeutung der Aconite und ihrer wirksamen Principe befand. Er hat auch zugleich für das deutsche Aconitin — das aus Aconitum Napellus dargestellte Alkaloïd — ein Wirkungsbild entworfen, dessen Hauptumrisse von allen denen bestätigt wurden, die nach ihm in der gleichen Richtung forschten.

Die Hauptcharactere der Aconit- und Aconitinwirkung bestehen nach ihm in bedeutender Pupillenerweiterung,

[1] *Schroff*, loc. citat.

eigenthümlichen, meist schmerzhaften Empfindungen im Gebiete des Nervus trigeminus, vermehrter Harnsecretion und hochgradiger Depression der Herz- und Gefässthätigkeit. Auch Störungen der Respiration — Beklemmung und Dyspnœ — sowie Anomalien im ganzen Gebiete der cerebrospinalen Nerven, Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen kommen in verschiedenem Grade bei Menschen und Thieren zur Beobachtung.

Auf die von den andern Forschern gewonnenen, ergänzenden und erweiternden Resultate werden wir im Verlaufe dieser Abhandlung zurückzukommen Gelegenheit finden.

Im Jahre 1872 unternahmen wir, Dr Bœhm und ich, im physiologischen Institute zu Würzburg neue Versuche mit der Absicht, abgesehen von allen anderen Aconitstoffen, lediglich das unter dem Namen des deutschen Aconitin im Handel vorkommende Präparat bezüglich seinen physiologischen Wirkungen nach den Methoden der modernen Physiologie von Neuem genau zu untersuchen [1].

Unser Material bestand in einer grösseren Quantität *Merk*'schen deutschen Aconitins. Das Präparat, ein fast farb- und geruchloses, feines Pulver, löste sich nach minimalem Zusatz einer Säure in destillirtem Wasser unter Entwicklung eines charakteristischen, höchst angenehmen aromatischen Geruchs ohne allen Rückstand. Auch gab es die von *Praag* [2] angegebene für das Aconitin charakteristische violette Färbung beim vorsichtigen Erhitzen mit Phosphorsäure.

Wir richteten unser besonderes Augenmerk darauf, dass die Lösungen, die entweder mit einer Spur Salzsäure oder Essigsäure bereitet wurden, möglichst neutral reagirten.

[1] Dr *Rudolf Bœhm*, Privatdocent und *L. Wartmann*, stud. med. Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des deutschen Aconitins.

[2] *Leonides von Praag*. Aconitin. — Toxikologisch — pharmakodynamische Studien. (Virchow's Archiv, VII, 438—478. 1854.)

Um etwaige Ersetzungen zu vermeiden, wurden niemals grössere Quantitäten auf einmal gelöst, sondern ungefähr jede Woche 10—15 ccm. einer frischen 1% Lösung bereitet.

Die Versuche über den Einfluss des Aconitins auf das Nervensystem wurden zum grössten Theil an Fröschen, diejenigen über die Wirkung des Giftes auf den Kreislauf und die Respiration an Kaninchen, Hunden und Katzen angestellt.

Bezüglich der allgemeinen Wirkung des Aconitins auf die verschiedenen Thierspecies haben wir den Schilderungen der früheren Autoren ein wenig hinzuzufügen. Frösche wurden schon durch kleine Gaben (0,0005—0,005 gm.) schnell der willkührlichen Bewegungsfähigkeit beraubt.

Die Giftlösung wurde diesen Thieren entweder in den Lymphsack unter der Haut am Rücken oder in die Vena abdominalis eingespritzt. Die Schnelligkeit des Eintretens der vollständigen Paralyse fanden wir proportional der Grösse der angewandten Dose, so dass alo die grössten Dosen auch am schnellsten wirkten. Der Lähmung selbst gingen, wenn mittelgrosse Mengen zur Verwendung kamen, einige wenige, eigenthümliche Erscheinungen voraus. Wenige Minuten nach der Injection des Giftes traten regelmässig, zuerst in den seitlichen Bauchmuskeln anfangs fibrilläre, später auf die ganzen Muskeln verbreitete Zuckungen ein, die bald mit den Respirationsbewegungen interferirend, bald mit ihnen zusammenfallend häufig so heftig wurden, dass sie Brechbewegungen ähnlich erschienen und zuweilen den Thieren den Magen zum Rachen heraustrieben. Die Zuckungen verbreiteten sich von da bald auch auf die Skeletmuskeln, zuerst die der unteren, dann diejenigen der oberen Extremität. Gewöhnlich trat dann im Verlauf von 10—20 Minuten unter Fortbestand der Zuckungen und ohne vorausgehende allgemeine Convulsionen die Lähmung des Thieres ein, in der Reihenfolge, dass zuerst die Respirations- und Bauchmuskeln, dann die unteren

Extremitäten, und zuletzt die oberen Extremitäten gelähmt wurden.

Während sofort nach der Vergiftung die Thiere häufig lebhafte Schmerzensäusserungen durch Quacken und Schreien machen, stellt sich doch eine rasch zunehmende Verminderung der Reflexerregbarkeit ein, und zuletzt können auch durch die stärksten Reize keine Reflexbewegungen mehr ausgelöst werden. Am längsten fanden wir das Reflexvermögen an den Hornhäuten erhalten, deren Berührung mit einer Nadel auch dann noch eine Bewegung der Augenlider zur Folge hatte, wenn schon alle anderen Reflexe erloschen waren.

Bei Kaninchen erzeugen 0,01—0,05 gm. subcutan injicirt nach circa 15 Minuten, bei Injection in die Jugularvene schon nach 2—5 Minuten zuerst auffallend intensive Kaubewegungen, offenbar veranlasst, wie wir es glaubten, durch die massenhafte Secretion des bald aus dem Maule abfliessenden, fadenziehenden Speichels. Hieran reihen sich sehr bald höchst auffallende Respirationsstörungen. Die Athembewegungen werden bedeutend langsamer, zugleich aber intensiver und von eigenthümlich krampfartigen Character, so dass vornehmlich die Expirationsbewegungen forcirt erscheinen. Zwischen jeder Expiration und der nächstfolgenden Inspiration liegt eine längere Pause. Oft wird die Respiration 15—30 Secunden lang aussetzend gefunden. Die forcirte Respiration ist rudimentären Brechbewegungen nicht unähnlich. Das Zwerchfell wird dabei durch krampfhafte Contractionen der schiefen Bauchmuskeln gewaltsam in den Thorax hinaufgewölbt.

Bald bemerkt man auch in den verschiedenen willkürlichen Muskeln des Thieres fibrilläre Zuckungen und vorübergehende, kurze, klonische Krämpfe einzelner Muskelgruppen.

Es tritt eine bedeutende Vermehrung der Secretion der Bindehaut der Augen und extreme Erweiterung der Pupillen ein.

Etwa 30 Minuten nach der Vergiftung schleppt das Thier, wenn es zu Bewegungen gezwungen wird, die halb gelähmten hintern Extremitäten nach. Auf äussere Reize wird immer mit ziemlich prompten Reflexen reagirt und die Sensibilität zeigt sich kaum jemals vollständig erloschen, wie wohl gegen das Ende zu bedeutend abgeschwächt. Die Lähmung der willkürlichen Muskeln schreitet vor, damit auch die Verlangsamung und Erschwerung der Respiration und in der Regel tritt nach im Ganzen $1^1/_2$—3 Stunden ohne gerade heftige Convulsionen der Tod ein. Nicht gerade selten lassen die Thiere während des Versuchs mehrmals grössere Mengen eines trüben Urins und auch Stuhlentleerungen kommen dabei vor. Eigentliche Diarrhœen haben wir indessen niemals beobachtet.

Die Modificationen, welche dieser Symptomencomplex, der mit dem von *Schroff* beschriebenen genau übereinstimmt, bei Hunden und Katzen erleidet, sind nur unwesentliche und betreffen nur die Intensität und die Zeitfolge der dort beschriebenen Erscheinungen. Katzen zeigen eine grosse Empfindlichkeit gegen Aconitin und bedürfen kaum grösserer letaler Dosen als Kaninchen, während Hunde ein sehr wechselndes Verhalten gegen dieses Gift an den Tag legen. Wir haben Hunde an 0,008 gm. zu Grunde gehen sehen, während andere 0,05 gm. und darüber ertrugen. Der Tod tritt bei Säugethieren sehr häufig ganz plötzlich und ohne besonders stürmische Agone ein.

Die Sectionsresultate sind insofern höchst constant und characteristisch als man regelmässig nach der Eröffnung des Thorax das Herz in der extremsten Diastole stillstehend findet, so zwar, dass es den Herzbeutel so vollständig ausfüllt, dass es kaum gelingt, diesen mit der Pincette aufzuheben. Häufig — bei nicht allzu intensiver Vergiftung — findet man die Vorhöfe noch pulsirend.

Die weitere Besichtigung ergibt, dass fast alles Blut im rechten Ventrikel sich befindet, während der linke nur sehr wenig enthält.

Electrische Reizung der stillstehenden Ventrikel auch mit den stärksten Strömen ist ohne alle Wirkung auf die Herzmuskel, ein Merkmal, wodurch sich der sonst ziemlich conforme Sectionsbefund der Muscarinvergiftung mit grosser Sicherheit von der Aconitinvergiftung unterscheiden lassen dürfte. Das Muscarinherz hat seine Reizbarkeit nicht verloren, wiewohl es auch in der Regel in vollster Diastole stillstehend gefunden wird.

Im Uebrigen ist die starke Füllung der grossen Venenstämme und die allgemeine Leerheit der Arterien auffallend.

Das Blut zeigt, wie auch schon *Schroff* bemerkt, wenig Neigung zur Gerinnung.

Im Magen und Darmkanal findet man keine Veränderungen. Die Nieren hingegen sind in der Regel stark hyperæmisch, die Harnblase bei Hunden häufig prall mit copiösem, etwas trübem Harn gefüllt. Im Harn sowohl von Hunden als Kaninchen und Katzen fanden wir niemals Eiweiss oder Zucker.

Die Nervenstämme und Muskeln der Säugethiere waren constant nach dem Gifttode durch Aconitin durch den inducirten Strom noch erregbar. Reizung des Nervus phrenicus hatte energische Contractionen des Zwerchfells zur Folge.

Bei Hunden bemerkten wir beiläufig, ohne dass wir hierauf unsere besondere Aufmerksamkeit gelenkt hätten, eine merkliche Abnahme der Körperwärme.

Dieser Punkt schien mir interessant zu erleuchten. Zu diesem Zweck habe ich eine Reihe von Versuchen vorgenommen, deren Resultate hier folgen.

Ich habe an Kaninchen experimentirt vorzugsweise vor den Hunden bei denen wir schon die Abnahme der Temparatur constatirt hatten und vor der Katze, weil das Kaninchen zahmer ist als diese letzte.

Ich habe Kaninchen von gleichem Geschlecht (männliche) und ungefähr von gleicher Grösse und gleichem Alter ge-

nommen. Dann liess ich von einem Apotheker eine einprocentige titrirte Lösung von *Merk*'schen amorphischen deutschen Aconitin bereiten. Diese mit Hülfe einer Spur Essigsäure präparirte Solution reagirt neutral und entwickelt den schon erwähnten aromatischen Geruch.

Mein Verfahren war folgendes: Das Thier wurde auf ein Brettchen auf den Rücken ausgestreckt, die vier Extremitäten mit leinenen Bändern, die das Thier nicht verletzen konnten, fest fixirt, so dass Schmerzensäusserungen bei dieser Behandlung nie vorkamen. Dann wurde ein geprüfter, vorher geölter Klinik-Thermometer ins Rectum vorsichtig eingeführt. Das Instrument selbst, welches bei jedem Versuch das gleiche bleibt, wird derartig befestigt, dass nicht die geringste Verstellung bei allfälligen Bewegungen des Thieres zu befürchten ist. Obwohl dieser Thermometer in den fünf Minuten nach seiner Application seine maximal Höhe erreicht, habe ich immer wenigstens zehn Minuten lang gewartet bevor ich das Aconitin administrirte. Die Substanz wurde unter die vorher in einem gewissen Umfang abrasirten Haut des Bauches subcutan injicirt. Die Temperatur wird dann alle fünf Minuten comparativ mit der der Einspritzung voreingehenden beobachtet und notirt.

Vor allem wollte ich wissen ob man nicht schon einzig durch kürzere oder längere Immobilisation des Thieres in einer unbequemen Lage und Nahrungs-Entzug eine Temperatur-Abnahme herbeiführen könnte. Ich hatte sogar Veranlassung zu glauben, dass die, durch diese Immobilisation in der Thätigkeit der nutritiven Funktionen verursachte Störung, und die Beraubung der willkürlichen Bewegungen, eine Ursache der Abnahme der thierischen Wärme läge.

Meine Ansicht hat die Erfahrung bestätigt und mir zu gleicher Zeit in Bezug auf die Bedeutung dieser Temperatur-Abnahme Gewissheit verschafft.

Die unter den vorangehenden Verhältnissen länger als

drei Stunden beobachteten Kaninchen, haben nach circa $1^1/_2$ Stunde der Immobilisation nur 1°,4 als maximal Abnahme gegeben. Während der gleichen Dauer der Beobachtung hat die Temperatur nicht mehr variirt.

Von ihren Fesseln befreit schienen die Thiere etwas erstarrt zu sein, kehrten aber schnell zu dem primitiven Wesen zurück.

Im Klaren in dieser Beziehung, suchte ich dann welche Wirkung das Aconitin auf die Calorification wohl üben könnte. Ich gebe hier die Schlüsse von diesen Versuchen deren Resultate höchst constant blieben.

Das Aconitin erzeugt eine sehr bedeutende Abnahme der Körperwärme, welche diejenige weit übertrifft die durch Immobilisation veranlasst wird.

Dieses Sinken fängt in den fünf bis sechs Minuten nach der Administration des Giftes zu erscheinen an, und fährt in einer nicht gleichmässig progressiven Weise fort, d. h. nach 45 Minuten bis 1 Stunde werden die, zwischen den alle fünf Minuten notirten thermometrischen Angaben, constatirten Differenzen allmälig kleiner. Es kommt sogar ein nach der gegebenen Dosis und der Individualität des Thieres variirender Moment, wo diese Temperatur-Abnahme in ihrem Fortschreiten und Erscheinen selbst aufhört. Die Temperatur bleibt dann stationnär bei dem erreichten Minimum und wenn das Thier sich erholt so fängt sie wieder zu steigen an.

Bei kleineren oder mittelgrösseren Dosen (0,01^{gm}—0,03^{gm}) ist es gewöhnlich nach 2—$2^1/_2$ Stunden dass man in der Progression der Temperatur-Abnahme diesen Stillstand beobachtet. Injicirt man zu dieser Zeit die giftige Substanz von neuem, so erzeugt man dann eine neue Serie von successiven Temperatur-Abnahmen die aber unter sich nicht so bedeutende Differenzen bieten als die am Anfang des Experiments beobachteten. Das Sinken der Temperatur hört aber auch schneller auf als vorher.

Die totale Temperatur-Abnahme, im Ganzen genommen,

hängt wesentlich von der Aconitin-Dosis und der Dauer des Versuchs ab; die Gift-Dosis und die Widerstandsfähigkeit des Thieres sind also die Hauptfactoren davon. Eine starke Gabe die schnell tödtet erzeugt eine totale Temperatur-Abnahme die geringer ist als die durch eine kleinere aber länger ertragene Dosis veranlasste, aber bei gleicher Dauer des Experiments, führt eine stärkere Dosis eine bedeutendere totale Temparatur-Abnahme, als eine leichtere Dosis herbei.

Wenn man also, abgesehen von dem Werth der Total-Abnahme, die in einer bestimmten Zeit erzeugte Abnahme betrachtet, so finden wir dass sie bei einer starken Dosis immer bedeutender ist als bei einer mittleren und bei einer schwachen Dosis nicht so bedeutend ist als bei einer mittleren.

Anders gesagt, wenn man die um ein eingradiges Sinken zu erreichen nöthige Zeit berechnet, findet man dass dieselbe bei einer starken Gabe kürzer ist als bei einer mittleren, bei einer kleineren länger als bei einer mittleren, und bei längerer Dauer des Experimentes diese Abweichung um etwas wächst.

So habe ich gefunden, dass um diese Abnahme von einem Grade zu erzeugen am Anfang des Experimentes

bei einer schwachen Dosis durchschnittlich 30 Minuten
ditto mittleren ditto 25 ditto
ditto starken ditto 15 ditto

nothwendig sind.

Nach der ersten halben Stunde

bei einer schwachen Dosis durchschnittlich 35—40 Minuten
ditto mittleren ditto 30 ditto
ditto starken ditto 15—20 ditto

nöthig sind.

Nach der ersten Stunde

bei einer schwachen Dosis durchschnittlich 45 Minuten
ditto mittleren ditto 30 ditto

nöthig sind.

Betrachtet man jetzt die Differenzen welche je nach der Aconitin-Gabe die Temperatur von fünf zu fünf Minuten darbietet, so constatirt man dass die Maximal-Abweichung zwischen zwei zu fünf Minuten Zeitraum notirten Temperaturen frühzeitiger und zugleich bedeutender ist bei stärkerer als bei mittlerer Dosis, und dass dasselbe wahr ist wenn man die Wirkung einer mittleren Dosis mit derjenigen einer kleineren vergleicht.

Ich setze hinzu, dass die allgemeinen durch diese Versuche herbeigeführten Symptome vollkommen denjenigen entsprachen, welche Dr Bœhm und ich beobachtet und Andere noch erwähnt haben:

Heftige Kaubewegungen, Respirations - Störungen, Zwerchfell- und Bauchmuskeln-Zuckungen, fibrilläre Contractionen und Convulsionen, vermehrte Secretion der Bindehaut der Augen, Erweiterung der Pupillen, progressive Lähmung der willkürlichen Muskeln die an den unteren Extremitäten anfängt, verminderte aber nicht aufgehobene reflexe Sensibilität. Ich constatirte wieder das Harnlassen während des Experimentes; Diarrhöe kam durchaus nicht vor.

In einigen Fällen vermisste ich aber ein einziges Symptom, nämlich den Speichel-Ueberfluss. Doch blieben die gleich nach jeder giftigen Einspritzung vorkommenden Kaubewegungen nie aus und es fehlte denselben nicht an Intensität.

Es ist also nicht dem Fluss des Speichels dass diese Kaubewegungen zuzuschreiben sind, sondern wahrscheinlich der im Gebiete des Nervus trigeminus herbeigeführten Reizung und einem Gefühl des Brennens und der Anschwellung der Zunge und des Mundes, welches Gefühl auch bei Menschen in Fällen von Aconit-Vergiftung beobachtet worden ist.

Ich erkläre mir diesen Unterschied dadurch, dass die Kaninchen im würzburger physiologischen Institute am Brett durch eine Art Maul-Stange fixirt waren, während die

meinigen das Maul frei behielten, es ist also wohlbekannt dass man bei Pferden die Absonderung eines schäumigen Speichels durch Zerren an der Stange erzeugt. Uebrigens habe ich den Grund dieses Unterschiedes nicht experimental controllirt, da der Zweck meiner Versuche nicht darin lag.

Was die Sectionen anbelangt, so haben sie mir Resultate geliefert, die vollständig mit denjenigen von Dr Bœhm und mir übereinstimmten: Herzstillstand in der extremsten Diastole mit Ausfüllung des Herzbeutels, sehr flüssiges Blut, fast ausschliesslich im rechten Ventrikel und in den grossen venösen Stämmen angesammelt. Der Magen und der Darmkanal bieten keinerlei Alteration und wurden von mir stets mit Verdauungs Produkten gefüllt gefunden. Starke Nierenhyperæmie, Ausdehnung der mit trübem, weder albuminösem noch zuckerhaltigem Urin gefüllten Harnblase.

Bei der näheren Untersuchung der physiologischen Wirkungen des deutschen Aconitins richteten wir, Dr Bœhm und ich[1], nun unsere Aufmerksamkeit zunächst auf den Einfluss dieses Stoffes auf das periphere und centrale Nervensystem der Frösche, vor Allem auf das Verhalten der motorischen Nerven nach der Aconitinvergiftung.

Die Methoden die wir zur Bestimmung der Erregbarkeit der peripheren motorischen Nerven benützten, wurden zuerst von *Kölliker* und von *Bezold* in Anwendung gezogen.

Die blossgelegten, theils vom Rückenmark abgetrennten, theils unversehrten Nervi Ischiadici werden mit Inductionsschlägen bezüglich ihrer Erregbarkeit, resp. der Fähigkeit, eine Zuckung des Musculus gastrocnemius auszulösen, bei verschiedenen Stromstärken untersucht. *Bezold* schaltete in der Regel zu gleicher Zeit zwei Frösche — einen vergifteten und einen unvergifteten — in die secundäre Spirale eines *Du Bois*'schen Schlittenapparates ein und bestimmte

[1] *Dr R. Bœhm und C. L. Wartmann*, loc. citat.

die Erregbarkeit der motorischen Nerven nach dem Unterschied der zwischen den kleinsten Stromstärken bestand, mit denen man eben noch an den beiden Fröschen eine Muskelzuckung auslösen konnte. In anderen Fällen wurde die Bestimmung auch an einem und demselben Frosche in der Weise vorgenommen, dass man den Nervus ischiadicus der einen Seite durch vorherige Durchschneidung und durch Unterbindung der Blutgefässe des dazugehörigen Beines von dem Einfluss des Giftes schützte und auf diese Weise den vergifteten und den unvergifteten Nerv an einem Thier nebeneinander auf ihre Erregbarkeit untersuchte.

So exact nun auch diese Methoden auf den ersten Blick erscheinen und so werthvoll sie auch ohne Zweifel in all' denjenigen Fällen sind, wo es sich um gröbere Veränderungen in den untersuchten Organen handelt, so kann man doch bei einer genaueren Prüfung ihnen nicht gerade das Zeugniss grosser Brauchbarkeit ausstellen, sobald es sich darum handelt, Aussagen über den Grad der Erregbarkeit zu machen.

Zu den von vorneherein im Nerven bestehenden Erregbarkeitsschwankungen treten hier vor Allem die tiefgreifenden Veränderungen hinzu, die durch die unvermeidliche Durchschneidung gesetzt werden und deren genaueres Studium an unvergifteten Thieren das Resultat ergibt, dass sie individuellen Schwankungen unterliegt, die eine Verwerthung der gewonnenen Resultate zu sicheren Schlüssen verbietet. Schon die Constatirung der geringsten Reizstärke, bei der eben noch eine Zuckung eintritt, dasjenige Crieterium, nach dem v. *Bezold* die Erregbarkeit vergifteter und unvergifteter Nervmuskelpräparate feststellte, bietet die erheblichsten Schwierigkeiten. Das hierbei gewonnene Resultat hängt ganz davon ab, ob man die Erregbarkeit in aufsteigender oder in absteigender Linie bestimmt, d. h. ob man zuerst die stärkeren oder die schwächeren Reize anwendet, indem ja bekanntlich wieder-

holte Reizung immer Anfangs eine Steigerung der Erregbarkeit eines Nerven hervorbringt. Man wird für die Erregbarkeit eines Nerven immer einen höheren Werth bekommen, wenn man zuerst starke Reize anwendet und von da millimeterweise den Rollenabstand vergrössert, als wenn man die secundäre Spirale aus einem Abstande, der auf den Nerven unwirksam sich erweist, allmälig der primären nähert.

Dieser Umstand aber allein macht es, wie wir glauben, schon zur Unmöglichkeit, über die Erregbarkeit eines Nerven eine zu unserem speciellen Zwecke brauchbare Zahlenangabe zu machen, weil diese sich jeden Augenblick unter dem Einfluss der verschiedenen Reize ändert.

Es ist aber auch nicht thunlich, die Ergebnisse der in Frage stehenden Methode zu einer Vergleichung zweier Nerven bezüglich ihrer Erregbarbeit zu benützen. Man braucht nur wenige Nervmuskelpräparate gemacht zu haben, um die Ueberzeugung in sich aufzunehmen, dass es unmöglich ist, zwei Frösche zu finden, deren Nerven in einem annähernd vergleichbaren Zustande sich befinden, d. h. in dem Masse sich ähnlich gegen Inductionsschläge verhalten, dass Unterschiede von geringen Bruchtheilen einer Reizeinheit Schlüsse über ihre Erregbarkeit erlauben, wie sie bei der Untersuchung von Giften mehrfach schon gemacht worden sind. Untersucht man aber auch an einem und demselben Frosche, so sind die durch Unterbindung gesetzten Veränderungen schon an und für sich so unberechenbar, dass geringe Unterschiede, die man in der Erregbarkeit der vergifteten und der unvergifteten Nerven beobachtet ganz werthlos erscheinen müssen.

Wenn man nun noch bedenkt, dass die Zahl der zur Entscheidung ähnlicher Fragen angestellten Versuche in der Regel nicht so gross ist, dass man etwa mit einiger Berechtigung die statistische Methode anwenden könnte, wenn man bedenkt, wie viele Täuschungen und Misshelligkeiten von vornehercin mit derartigen Untersuchungen

verbunden sind, so wird man mit uns übereinstimmen müssen, wenn wir behaupten, dass die oben genannten Methoden Resultate liefern, die in der Mehrzahl der Fälle nur eine sehr beschränkte Verwerthung erlauben. Dies war die Ueberzeugung, die sich auch im Verlaufe unserer zahlreichen Nervmuskelversuche uns unabweisbar aufdrängte. Man wird wohl aussagen können ob ein Nerv früher oder später seine Erregbarkeit verliert, man wird auch sagen können, dass er erregbarer oder weniger erregbar ist als ein anderer, aber es wird ein uncorrecter Schluss sein, wenn man geringe Veränderungen der noch vorhandenen Erregbarkeit dem Einflusse eines Giftes zuschreibt und daraus Erregbarkeitscurven construirt, die für das betreffende Gift characteristisch sein sollen.

Wir waren nun auch nicht in der Lage, eine andere Methode vorschlagen zu können, die viel bessere und brauchbarere Resultate liefert. Die Art und Weise, wie wir bei unseren Aconitinversuchen verfuhren, war folgende: Wir bemühten uns zunächst, durch möglichst zahlreiche Versuche an normalen Nervmuskelpräparaten ein uns klares Bild über die Veränderungen in der Erregbarkeit zu verschaffen, wie sie durch das Absterben des durchschnittenen Nerven bedingt sind und von zahlreichen Nervenphysiologen mit nur geringen Abweichungen beschrieben wurden. Es schien uns vor Allem nothwendig, uns eine Anschauung über den zeitlichen Verlauf dieser Vorgänge zu verschaffen. Nachdem wir durch viele Versuche eine solche gewonnen hatten, stellten wir ganz analoge Versuche an vergifteten Thieren an.

Die Resultate der Vergleichung beider Versuchsreihen sollen unten mitgetheilt werden.

Sowohl bei *Achscharumow*[1] als auch bei *Weyland*[2]

[1] Untersuchungen über die toxikologischen Eigenschaften des Aconitin (Archiv für Anatomie und Physiologie, Jahrg. 1866).

[2] Vergleichende Untersuchungen über Veratrin, Sabadillin, Del-

finden wir die Angabe, dass die Erregbarkeit der motorischen Nerven durch Aconitin vollständig aufgehoben werde.

Beide Forscher vergifteten Frösche mit 0,01-0,02 gm. Aconitin und fanden bei der kürzere oder längere Zeit (meist 1-3 Stunden) nach dem Tode vorgenommenen Untersuchung mit dem Inductionsstrom die Nerven unreizbar, die Muskeln aber reizbar.

Wir waren nun nicht im Stande, durch unsere Versuche dieses Resultat zu bestätigen. Auch bei unseren Experimenten trat nach Dosen von 0,001-0,02-0,03 gm. Aconitin regelmässig schon in kurzer Zeit die Lähmung aller willkürlichen Muskeln ein, doch niemals haben wir die Nerven in irgend einem Stadium der Vergiftung unerregbar gefunden. Durch die übereinstimmenden Resultate *Achscharumow*'s und *Weyland*'s auf unsere eigenen misstrauisch gemacht, unternahmen wir vornehmlich bezüglich dieses Punctes zahlreiche Versuche; aus denen ging wohl mit hinreichender Sicherheit hervor, dass die Erregbarkeit der motorischen Nervenfasern auch durch grosse Gaben Aconitin (0,03 gm.) nicht aufgehoben wird, und dass also jedenfalls die dem ungeachtet bei dieser Vergiftung eintretende Lähmung der willkürlichen Muskeln weder von jener noch von einer Vernichtung der Erregbarkeit der Muskelsubstanz selbst herrühren kann.

Wir haben dieses Resultat zu oft und zu sicher beobachtet, als dass uns selbst noch ein begründeter Zweifel an der Richtigkeit desselben übrig bliebe, so sehr wir auch durch die diametral entgegengesetzten Angaben *Achscharumow*'s und *Weyland*'s immer wieder darauf hingedrängt wurden. Es ist uns in der That nicht möglich, diese Differenz der beobachteten Thatsachen zu erklären. Die Annahme eines anderen Aconitinpräparates wird bei der

phinin, Emetin, Aconitin, Sanguinarin und Chlorkalium. (*Eckhard's* Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Bd. V, 1, pg. 29 u. ff.)

gemeinsamen vielbewährten Bezugsquelle (*Merck*) auch schon durch die sonstige genaue Uebereinstimmung der Wirkungen unmöglich gemacht. Sollten vielleicht beide Beobachter zu lange nach dem Tode die Nerven geprüft haben? Wir müssen das dahingestellt sein lassen und können nur nochmals nachdrücklichst wiederholen, dass wir bei 39 Versuchen, in welchen wir die Erregbarkeit der motorischen Nerven nach Aconitinvergiftung prüften, dieselben niemals unerregbar gefunden haben. Sie waren vielmehr immer und ohne Ausnahme durch schwache electrische Reize noch gut reizbar, obwohl im Uebrigen alle willkürliche Bewegungsfähigkeit vollständig erloschen war.

So sehr wir uns auch in der Folge bemühten, sonstigen Modificationen der Erregbarkeit der motorischen Nerven durch Aconitin auf die Spur zu kommen, so blieben doch alle unsere Bestrebungen in dieser Richtung erfolglos.

Wir fanden durchgehend, dass der Aconitinnerv denselben Gesetzen unterworfen ist, wie der unvergiftete. Nicht einmal der zeitliche Verlauf der durch das Absterben bedingten Erregbarkeitsveränderungen zeigte sich in auffallender Weise von dem des normalen Nerven abweichend. Unmittelbar nach der Durchschneidung folgte in der Regel eine kürzere oder längere Periode, in welcher die Erregbarkeit des Nerven in verschiedenem Grade zunahm.

Wir prüften auch hier die Erregbarkeit durch Inductionsschläge und machten durchgehend die Erfahrung, dass die Erregbarkeit im Anfange schon an und für sich durch die wiederholten Reizungen gesteigert wurde, obwohl wir nur in Intervallen von 1—2 Minuten reizten, dasselbe, was man auch an unvergifteten Nerven in der Regel beobachtet. Auf diese Periode der zunehmenden Erregbarkeit folgte dann früher oder später (nach 30 Minuten bis 3 Stunden) eine bald rasche bald sehr allmälige Abnahme von Erregbarkeit, wobei sich ausserdem auch das *Ritter-Valli*'sche Gesetz bestätigte, dass die Erregbarkeit am schnellsten in den dem Rückenmark zunächst gelegenen

Nervenparthieen verschwand. Um zu constatiren, ob vielleicht der Nerv in seinen verschiedenen Theilen durch das Gift in seinen Functionen verändert werde, haben wir eine Anzahl von Versuchen angestellt, bei denen der auf eine möglichst lange Strecke freigelegte Nerv. Ischiadicus auf 3 Paare feiner Drahtelectroden gelegt wurde, durch welche abwechselnd der Nerv an 3 verschiedenen Stellen mit Inductionsschlägen gereizt werden konnte. Auch diese Versuchsanordnung führte aber nur zur Bestätigung längst festgestellter Sätze der Nervenphysiologie. Das dem Rückenmark zunächst gelegene Stück des Nerven hatte anfangs die grösste Erregbarkeit. War das oberste Stuck unerregbar geworden, so zeigte nun das auf dem mittleren Electrodenpaare aufliegende die höchste Erregbarkeit und so fort bis allmälig die Erregbarkeit ganz erlosch. Wir hatten also hier an Aconitinnerven auch das von *Pflüger* entdeckte Phænomen des lawinenartigen Anschwellens der Reize vor uns.

Es war nur noch die eine Möglichkeit vorhanden, dass die motorischen Nerven, wenn sie mit dem Centralorgane in Verbindung gelassen wurden, vielleicht im späteren Verlauf der Vergiftung von der im Rückenmark beginnenden Lähmung in absteigender Richtung ergriffen allmälig ihre Erregbarkeit verlören. Dass dies nicht der Fall ist, geht aber wohl schon aus unseren oben erwähnten Versuchen hervor. Der Nerv verhält sich mehrere Stunden nach bereits eingetretener Lähmung bezüglich seiner Erregbarkeit noch ganz unverändert. Wartet man aber mit der Prüfung der Erregbarkeit noch länger — untersucht man sie vielleicht erst nach 12 oder gar 24 Stunden, so ist man wohl nicht mehr berechtigt, die nun verschwundene oder bedeutend herabgesetzte Erregbarkeit der Wirkung des angewandten Giftes zur Last zu legen. Bekanntlich steht in Folge grösserer Aconitingabe gewöhnlich sehr bald das Herz still. Das unter solchen Umständen allmälig auch die Erregbarkeit der Nerven erlischt, dazu bedarf es wohl

kaum einer directen Einwirkung des Giftes auf die Nervenfasern selbst. Man untersucht eben hier einfach ein todtes Thier.

Wir haben noch zur weiteren Erläuterung des von uns aufgestellten Satzes, dass das Aconitin keine Wirkung auf die peripheren Nerven hat, auch Frösche untersucht auf deren einen Seite alle Venen und Arterien des Oberschenkels unterbunden werden und um das ganze Bein bei sorgfältiger Schonung des Nerven eine Massenligatur gelegt wird, die andere Körperseite wird unverletzt gelassen. Eine Stunde nach der Injection werden beide Nervi ischiadici blosgelegt und durchschnitten, und die beide lösen eine Muskelzuckung aus bei Reizung mit Rollenabständen, die wohl kleiner sind bei dem der unterbundenen als bei dem der nicht unterbundenen Seite.

Aus diesen Versuchen, die mehrmals mit dem nämlichen Erfolge wiederholt wurden, geht vollends mit Gewissheit hervor, dass die Lähmung bei der Aconitinvergiftung centralen Ursprungs ist und nichts mit einer Veränderung der Erregbarkeit der peripheren Organe zu thun haben kann.

Bevor wir nun den Sitz der centralen Lähmung näher untersuchen, wollen wir hier einige Bemerkungen über das Verhalten der willkürlichen Muskeln anfügen.

Nachdem *v. Bezold*[1] am Veratrinmuskel das merkwürdige Phænomen der auf einfache Reize eintretenden tetanischen Zuckung entdeckt hatte, hat *Weyland*[2] dieselbe Veränderung der Muskelzuckung auch als Wirkung mehrer anderer Gifte, darunter auch das Aconitin, beschrieben.

Die Curve des Aconitinmuskels ist nach *Weyland* in der Weise verändert, dass bei normalem Stadium der latenten Reizung zunächst das der steigenden Energie verlängert

[1] Untersuchungen aus dem physiologischen Institute zu Würzburg. I. Heft, 1866.

[2] Loc. cit.

erscheint. « Der aufsteigende Theil der Curve geht nicht gleichmässig in die Höhe, sondern nach dem ersten Drittel etwa hält sich die Linie einige Zeit lang auf gleichem Niveau. Die Rückkehr des Muskels zu seiner normalen Länge erfolgt auch hier sehr langsam und zwar um so langsamer, je weiter die Erschlaffung vorgeschritten ist. Die Zahl der Umdrehungen des Cylinders (*Helmholtz*'sches Myographion) welche zur vollständigen Zeichnung der Curve nothwendig sind, mag circa 50 betragen. »

Wir waren nicht wenig überrascht, als unsere in dieser Richtung angestellten Versuche ebenfalls gleich von Anfang an ein entgegengesetztes Resultat ergaben. Wenn uns auch kein *Helmholtz*'sches Myographion zu Gebote stand, so hatten wir doch ein Kymographion neuerer Construction zur Verfügung, das, mit einem *Foucault*'schen Regulator versehen, verschiedene Umlaufsgeschwindigkeiten gestattet, die, wenn sie auch nicht denen des *Helmholtz*'schen Instruments gleichkommen, doch eine hinreichend genaue Beobachtung der Form der Muskelzuckung ermöglichen. Während die Muskelcurven, die wir von Veratrinmuskeln bekamen, vortrefflich mit der von *Weyland* gezeichneten übereinstimmten, und selbst an unserer grossen Trommel, deren Umfang $^1/_2$ Meter beträgt, 10—12 Umdrehungen erforderten, waren die von Aconitinmuskeln gewonnenen in nichts von normalen Muskelcurven verschieden. Da nun aber nach den *Weyland*'schen Zeichnungen die Zuckung des Aconitinmuskels noch viel mehr in die Länge gezogen erscheint als diejenige des Veratrinmuskels, so kann es sich hier unmöglich um Beobachtungsdifferenzen handeln, die durch die Verschiedenheit der von uns benützten Instrumente bedingt sind. Es sind nun die beiden Möglichkeiten vorhanden, dass entweder in den Versuchen *Weyland*'s auf irgend welche Weise Spuren von Veratrin mit ins Spiel gekommen sind — oder dass am Ende doch die beiden Aconitinpräparate die Schuld an diesem Widerspruche tragen. Die Chemie des deutschen Aconitin war nun aller-

dings noch nicht bis zu jenem Grade der Vollkommenheit gediehen, dass sich die letztere Möglichkeit mit Sicherheit zurückweisen liesse. Krystallisirtes Aconitin, wie es schon von mehreren Chemikern dargestellt wurde, konnten wir uns leider nicht verschaffen. Ein anderes Präparat, deutsches Aconitin von *Merck*, was schon zwei Jahre älter war, und mit dem wir mehrere Controlversuche anstellten, ergab indessen das nämliche Resultat — vollständig normale Muskelzuckungen. Untersuchungen mit krystallisirtem, chemisch reinen Aconitin können, wie wir glaubten, einzig und allein in dieser streitigen Frage die endgiltige Entscheidung herbeiführen.

Die einzige Giftwirkung, die sich constant bei allen unseren Aconitinversuchen an willkürlichen Muskeln constatiren liess, sind die fibrillären Muskelzuckungen und klonischen Krämpfe, die sich so rasch nach der Vergiftung einstellen. Diese scheinen nun in der That ein rein peripheres Symptom zu sein, bedingt vielleicht durch eine reizende Einwirkung des Giftes auf die intramusculären Nervenendigungen. Sie bleiben aus, wenn die Muskeln durch Unterbindung der zuführenden Gefässe von der direckten Berührung mit dem Gifte bewahrt werden. Die klonischen Krämpfe, die selten einen beträchtlichen Grad erreichen, dürften hingegen mit mehr Wahrscheinlichkeit auf eine centrale Ursache — vorübergehende Erregung der motorischen Rückenmarksganglien — zurückzuführen sein.

Die directe Muskelerregbarkeit wird durch das Aconitin im übrigen ebenso wenig alterirt als die indirecte von den motorischen Nervenstämmen aus, ein Punct, worin wir auch mit *Achscharumow* und *Weyland* vollständig übereinstimmen.

Die durch unser Aconitin erzeugte motorische Lähmung konnte demnach nur centralen Ursprungs sein, und es fragte sich nunmehr, wo sie ihren eigentlichen Sitz habe. Es waren hier zwei Möglichkeiten zu erwägen: Entweder

wird durch das Gift lediglich die Sensibilität gelähmt, so dass kein Reiz mehr empfunden und in Folge des mangelnden Impulses auch keine Bewegungen mehr zu Stande kommen können, oder aber es werden die Bewegungscentren selbst, die motorischen Rückenmarksganglien durch das Gift unerregbar gemacht. Endlich konnte aber auch eine Complication dieser beiden Eventualitäten die Schuld an der Lähmung tragen.

Die Thatsache, dass die Reflexerregbarkeit schon vor dem Eintreten von Lähmungserscheinungen bedeutend herabgesetzt erscheint, liess von vorneherein schliessen, dass auch die Sensibilität durch das Aconitin beeinflusst wird.

Wir stellten daher zunächst Versuche über die Reflexerregbarkeit der Aconitinfrösche nach der *Türk*'schen Methode an, und wir fanden die folgenden Thatsachen:

Die Reflexerregbarkeit nimmt schon wenige Minuten nach Vergiftung mit Bruchtheilen eines Milligrammes Aconitin bedeutend ab. Diese Abnahme erfolgt gleichmässig, ob man dem Thiere vorher das Grosshirn abgetrennt hat oder nicht. In den ersten Stadien dieser Abnahme ist meist noch keine Spur von Lähmungserscheinungen wahrzunehmen. Es macht vielmehr den Eindruck, als ob das Thier Anfangs durch das Gift in einen schlafartigen Betäubungszustand geriethe, in welchem die Sensibilität bedeutend herabgesetzt ist. Tactile Reize erzeugen in diesem Zustande noch viel schwerer Reflexe als chemische. Durch den Reiz selbst wird der Frosch auf kurze Zeit aus seinem Sopor aufgeweckt, was sich häufig durch ein auffallendes, dem Reflex vorausgehendes Zusammenfahren des ganzen Körpers zu erkennen gibt.

Durchtrennung des Rückenmarkes unterhalb der Halbkugeln, des Sitzes der *Setschenow*'schen Reflexhemmungscentra in diesem Stadium der Vergiftung hat hier nicht die Wirkung wie beim normalen Frosche. Während bei diesem durch den Wegfall der Hemmungen eine Vermeh-

rung der Reflexerregbarkeit eintritt, fährt beim Aconitinfrosche dieselbe fort abzunehmen — wohl ein sicheres Zeichen, dass die ursprüngliche Verlangsamung der Reflexe nicht etwa auf einer Reizung der oben genannten Hemmungscentra beruhte.

Im weitern Verlaufe nimmt nun unverkennbar auch die beginnende und rasch fortschreitende motorische Lähmung an der raschen Abnahme und Vernichtung der Reflexerregbarkeit Antheil, und während die Sensibilitätsstörung im ersten Anfang der motorischen Störung vorausgeht, scheint Letztere, wenn einmal im Gang, schneller zuzunehmen als Erstere, von der auch dann noch minimale Reste vorhanden zu sein scheinen (Corneareflex), wenn die Paralyse schon eine allgemeine ist.

Unsere Versuche zeigen uns auch deutlich, dass die Lähmung der willkürlichen Muskeln in den unteren Extremitäten beginnt. Der Frosch, der kaum mehr im Stande ist, das Bein aus der Säure zu ziehen, beantwortet den Reiz zuerst mit Bewegungen in den obern Extremitäten. Auch die Coordination der Bewegungen scheint durch das Gift gestört zu werden, und zuletzt kommen als Reflexe nur mehr uncoordinirte krampfartige Bewegungen zu Stande.

Wir werden demnach die Wirkung des Aconitin auf das Nervensystem in folgendem Satze zusammenfassen können:

Das Gift erstreckt seine Wirkungen zuerst auf die Centralorgane des Rückenmarkes, erzeugt in erster Linie eine Abnahme des Reflexvermögens (der Sensibilität), der sensiblen Rückenmarksganglien, die sich allmälig mit einer etwas später beginnenden Erregbarkeitsabnahme der motorischen Ganglien zu einer totalen Lähmung aller willkürlichen und reflectorischen Bewegungen summirt. Die peripheren Nerven, sowie die Muskeln werden bei der Vergiftung absolut nicht afficirt, mit Ausnahme einer vermuthlichen Reizung der intramusculären Nervenendigungen, die sich in fibrillären Muskelzuckungen ausspricht.

Im allerersten Anfange scheinen kleine Dosen häufig eine Reizung einzelner motorischen Rückenmarksganglien zu bewirken — wovon dann die Eingangs erwähnten Brechbewegungen ähnlichen Bauchmuskelkrämpfe und die klonischen Muskelzuckungen herrühren mögen.

Die Kreislaufsorgane, in specie das Herz, bilden den Hauptangriffspunkt für die Wirkung dieses Giftes. Es ist ein Herzgift in der wahren Bedeutung des Wortes — seine verderbliche Wirkung auf Säugethiere beruht darauf, dass es das Herz zum Stillstande bringt. Das genaue Stadium dieser seiner Hauptwirkungssphäre war daher auch unsere wichtigste Aufgabe.

Ueber den Einfluss des Aconitins auf das Froschherz hat *Dr Böhm*[1] in einer früheren Abhandlung ausführlich berichtet. Er hatte — im wesentlichen übereinstimmend mit *Achscharumow* — gefunden, dass das Gift nach vorausgehender deutlicher Beschleunigung der Herzschläge dieselben schnell verlangsame, unregelmässig mache und allmälig einen diastolischen Herzstillstand herbeiführe. Hierbei stellen die Ventrikel ihre Thätigkeit schon längere Zeit vor den Vorhöfen ein, welche oft lange noch rythmische Contractionen ausführen. Die Hemmungsnerven verlieren dabei allmälig an Erregbarkeit bis zur vollständigen Lähmung des Vagus, während die sogenannten excitomotorischen Centren erregbar bleiben, ausserdem aber die Herzmuskelsubstanz selbst ihre Reizbarkeit verliert.

Ueber die Wirkung des Giftes auf den Blutcirculationsapparat des Menschen und der Säugethiere hat zuerst *Schroff*[2] genaue Versuche angestellt. Die Pulsfrequenz wurde bei seinen Experimenten an Menschen, Hunden und Kaninchen nach einer anfänglichen Beschleunigung allmälig bedeutend herabgesetzt. Der Puls wurde zugleich doppelschlägig, häufig aussetzend und sehr schwach.

[1] *Böhm*, Studien über Herzgifte. Würzburg 1871. Stuber.

[2] Loc citat.

Leonides von Praag[1] kam ungefähr zu dem gleichen Resultate. Nur geht aus seinen Versuchsprotocollen hervor, dass die Pulsverlangsamung nicht sehr characteristisch ausgesprochen war.

Während diese beiden Forscher sich mit einfachen Pulszählungen an unverletzten Thieren begnügten, hat *Achscharumow*[2] genauere Versuche mit dem Kymographion angestellt und zugleich die Veränderungen der Functionen des Herznervensystems in den Kreis seiner Beobachtungen gezogen.

Die Zahl seiner Versuche scheint indessen eine ziemlich kleine gewesen zu sein und die daraus gezogenen Schlüsse müssen wir, wie unten näher gezeigt werden soll, als unrichtig bezeichnen. Auch *Achscharumow* beobachtete unmittelbar nach der Vergiftung Verlangsamung der Herzschläge, die, wie er glaubt, durch eine Reizung der Medulla oblongata bedingt ist, welche durch den Vagus dem Herzen zugeführt wird. Der allmälig durch diese Reizung ermüdete Vagus wird endlich ganz gelähmt. Der Blutdruck sinkt in der Regel um ein bedeutendes. Der Tod wird durch den Stillstand des Herzens herbeigeführt.

Unsere eigenen Resultate haben im Ganzen 30 Säugethier-Versuche zur Grundlage. Davon wurden 14 an Kaninchen, 16 an Hunden angestellt.

In allen Fällen war eine grössere Arterie des Thieres (Carotis oder Cruralis) mit dem Federmanometer verbunden, dessen Schreibstift auf eine Kymographiontrommel zeichnete, deren Umlaufszeit genau bestimmt werden konnte.

In den meisten Versuchen haben wir gleich Anfangs die Tracheotomie gemacht, um jeden Augenblick die künstliche Respiration einleiten zu können.

Wir wollen damit beginnen, den Verlauf der Erscheinun-

[1] Loc. citat.
[2] Loc. citat.

gen zu beschreiben, wie er nach grösseren Aconitingaben eintritt. 8—10 Milligramm Aconitin, einem Kaninchen in die Vena jugularis eingespritzt, genügen vollständig, um die Erscheinungsreihe in rascher Aufeinanderfolge hervorzurufen. Fast unmittelbar oder doch nur wenige Secunden nach Vollendung der Giftinjection tritt eine sehr characteristische Verlangsamung der Herzschläge ein. Die einzelnen Pulswellen werden bedeutend grösser und steiler und die der Diastole des Herzens entsprechende absteigende Linie sinkt häufig bedeutend unter das Niveau des mittleren Blutdrucks herab. Unmittelbar nach einer solchen tiefen Senkung, die offenbar einem momentanen diastolischen Stillstand des Herzens entspricht, erhebt sich die Curve wieder zu ihrem früheren Niveau. Es folgen nun mehrere regelmässige Wellen, bis dann wieder eine tiefe Einsenkung erfolgt. Derartige Curven machen ganz denselben Eindruck, als ob man in kurzen Intervallen momentane Vagusreizungen gemacht hätte. Sie haben in Folge dessen ein sehr unregelmässiges Aussehen, und die Differenz zwischen dem Maximum und Minimum des Blutdrucks, die bei einem normalen Kaninchen kaum jemals mehr als 10 Millimeter Hg. beträgt, ist zu einem bedeutenden Werthe angewachsen — beträgt häufig genug 50 Millimeter und darüber.

In diesem Sinne steigern sich nun die Erscheinungen im weiteren Verlaufe. Die diastolischen Einsenkungen der Curve werden immer häufiger und immer tiefer, der Puls immer langsamer. Letzterer sinkt bis auf die Hälfte, bis auf ein Drittel seines ursprünglichen Werthes herab. Es treten nun offenbar schon diastolische Stillstände von der Dauer mehrerer Secunden ein.

Der Tod kann nun — und dies ist nicht selten der Fall — dadurch eintreten, dass ein derartiger Stillstand stationär wird und das Herz dann einfach zu schlagen aufhört, oder aber es erfolgt vor diesem definitiven Ende nochmals eine kurz vorübergehende bedeutende Beschleunigung der

Herzschläge, während welcher dann ebenfalls meist ganz plötzlich das Herz in Diastole still steht.

Der mittlere Blutdruck erfährt bei Kaninchen regelmässig Anfangs eine nicht unbedeutende Steigerung. Erst im weiteren Verlaufe sinkt der Druck, und dann stetig bis Null.

Die Zeit, die verfliesst, bis ein Kaninchen durch derartige grosse Aconitingaben getödet wird, beträgt 8—12 Minuten.

Bei einmaligen grossen Dosen sowie bei kleineren mehrmals wiederholten Gaben tritt auch die Wirkung fast unmittelbar nach der Vergiftung auf. Während sie aber im ersten Falle eine anhaltende ist und unter beständigem Zunehmen an Intensität zum Tode führt, scheint sie im zweiten Falle mehr in Paroxysmen aufzutreten, zwischen welche sich wieder ganz normale Stadien einschieben.

Es ist in der That ein eigenthümliches Merkmal der Wirkung des Aconitin auf den Kreislauf, dass wir regelmässig in allen Fällen beobachteten, wo wir nicht von Anfang an letale Dosen anwandten, dass die Giftwirkung keine continuirliche ist. Perioden, in welchen die Pulsfrequenz ganz bedeutend verlangsamt ist, werden meist plötzlich und ohne allen Uebergang von anderen unterbrochen, wo der Puls seine normale Schlagzahl zeigt. In ähnlichen Schwankungen bewegt sich dann auch der Blutdruck.

Bei der allmäligen Vergiftung geht ausserdem dem Tode meistens noch ein Stadium voraus, in welchem die Herzbewegungen jede Spur von Regelmässigkeit und Rhythmik verloren haben, wo auch der Blutdruck ganz unberechenbar auf- und absteigt — ein Stadium, das wohl mit jenem Zustand identisch sein dürfte, der auch an Froschherzen regelmässig auftritt und den wir dort als Stadium der Herzkrämpfe bezeichnet haben. Eine primäre Beschleunigung des Pulses haben wir bei Kaninchen fast niemals beobachtet.

Nur wenig abweichend gestaltet sich das Bild bei Hunden und Katzen. Der Hauptunterschied besteht darin, dass bei diesen Thieren der Bluttdruck in der Regel gleich von Anfang an bedeutend sinkt, und dass hier ausserdem nur selten noch vor dem Tode eine Beschleunigung der Herzbewegungen beobachtet werden kann.

Im Uebrigen sind die Hauptmerkmale der Aconitinwirkung auch bei Hunden und Katzen in ausgezeichneter Weise ausgeprägt. Auch hier tritt fast unmittelbar nach der Giftinjection eine bedeutende Verlangsamung der Herzschläge ein, die zugleich, was die durch den einzelnen Herzschlag geleistete Arbeit betrifft, bedeutend zunehmen. Ebenso deutlich zeigt sich das Phænomen der intercurrirenden Herzstillstände, die bei Hunden häufig 5—10 Secunden lang andauern. Nicht minder häufig kommt bei kleineren Giftdosen das paroxysmenartige Auftreten der Giftwirkung vor.

Diese bisher beobachteten Thatsachen lassen sich daher in folgenden Sätzen aussprechen:

Das deutsche Aconitin erzeugt in grossen Dosen bei Säugethieren eine bedeutende Verminderung der Frequenz der Herzschläge, die schnell in totalen Herzstillstand übergeht, nachdem im letzten Stadium zuweilen eine vorübergehende Beschleunigung der Herzschläge erfolgt ist.

Der mittlere Blutdruck ist bei Kaninchen meistens im Anfang etwas erhöht, bei Hunden und Katzen immer bedeutend vermindert, die durch den einzelnen Herzschlag geleistete Arbeit aber in allen Fällen bedeutend vermehrt. Im letzten Stadium ist der Blutdruck immer abnorm niedrig. Bei kleinen Giftdosen tritt die Aconitinwirkung in eigenthümlichen Paroxysmen auf.

Es handelte sich nun darum, eine Erklärung, die physiologische Begründung dieser Symptome zu finden.

Achscharumow, der bei einigen wenigen Kaninchenversuchen mit grossen Dosen ungefähr das nämliche Resultat wie wir erhalten hatte, glaubt sich zu dem Schlusse be-

rechtigt, dass die beregten Erscheinungen am Kreislaufe ihre Entstehung einer Erregung der Medulla oblongata verdanken, die durch die Nervi vagi auf das Herz übertragen wird — mit anderen Worten — er fasst die Verlangsamung und resp. den Stillstand des Herzens als Wirkung einer durch das Gift bedingten centralen Vagusreizung auf.

Leider ist nun aber auch dieser Schluss total unrichtig. Es ist klar, dass, wenn er richtig wäre, die Aconitinwirkung ausbleiben müsste, wenn man vor der Vergiftung die Nervi vagi am Hals durchschneidet, weil ja dann eine Erregung des Vaguscentrums nicht mehr auf das Herz übertragen werden kann.

Doch dies ist keineswegs der Fall — die Verlangsamung der Herzschläge und die übrigen Erscheinungen treten vielmehr ebenso bei durchschnittenen als bei unversehrten Vagis ein. Wir können diese Behauptung durch eine ganze Reihe experimenteller Belege beweisen.

Nachdem so die Annahme *Achscharumow's* als unhaltbar erwiesen war, lag die Vermuthung am nächsten, dass das Aconitin nicht eine centrale, sondern eine Erregung der peripheren Vagusenden im Herzen setze, dass es also ähnlich wirke wie Nicotin und Muscarin.

Wir haben schon bemerkt, dass das durch Aconitin zum Stillstand gebrachte Herz sowohl bei Fröschen als bei Säugethieren durch electrische Ströme nicht mehr reizbar ist. Einer einfachen Erregung der Vagusenden im Herzen kann demnach die Aconitinwirkung schon aus diesem Grunde ihre Entstehung nicht verdanken. Es sprechen aber auch noch andere Thatsachen gegen eine derartige Annahme.

Das Atropin hat bekanntlich die Eigenschaft, die im Herzen gelegenen Hemmungscentren ihrer Erregbarkeit zu berauben. Es lag daher nahe, zu untersuchen, ob vielleicht die Aconitinwirkung ausbliebe, wenn man ein Thier vorher mit Atropin vergiftet hat. War dies der Fall, so

war die Annahme, dass Aconitin auf jene Hemmungscentra wirke, nicht ohne thatsächlichen Boden.

In dieser Richtung angestellte Versuche haben nun aber diese Beweisführung nicht ermöglicht. Die characteristische Verlangsamung und der Herzstillstand traten auch dann noch ein, wenn wir das Gift Hunden oder Kaninchen gaben, deren Vagi vorher durch Atropin vollkommen unerregbar gemacht hatten.

Es hat nun aber gerade *Heidenhain* [1], der sich bei einer anderen Gelegenheit des Atropins bedienen wollte, um die Abhängigkeit einer eigenthümlichen Erscheinung von den im Herzen gelegenen Hemmungscentren darzuthun, den lähmenden Einfluss des Atropins auf die Hemmungsmechanismen des Herzens angezweifelt. Er hatte die Beobachtung gemacht, dass in Fällen, wo der intracardiale Blutdruck durch irgend welche Umstände, z. B. durch Reizung des Gefässnervencentrums in der Medulla oblongata eine bedeutende Steigerung erfahren hat, die Schwankungen, welche die Pulswellen anzeigen, auf einmal im höchsten Grade unregelmässig werden. Es war uns diese Beobachtung um so interessanter, als die von *Heidenhain* abgebildeten Curven, die eine derartige « arhythmische » Herzthätigkeit darstellen, eine unverkennbare Aehnlichkeit mit unseren Aconitincurven zeigen. Gerade das momentane Aussetzen der Herzschläge, wie es *Heidenhain* besonders hervorhebt, hat fast in keinem unserer Aconitinversuche gefehlt, obwohl wir es niemals mit sehr abnorm hohen Drucken zu thun hatten.

Heidenhain sucht nun dieses Phænomen, das auch dann noch eintritt, nachdem er durch sorgfältige Operation den Einfluss aller von aussen an's Herz herantretenden Nerven unmöglich gemacht hat, dadurch zu erklären, dass er annimt, dass die abnormen Druckverhältnisse innerhalb des

[1] Ueber arhythmische Herzthätigkeit. *Pflüger's* Archiv, V. Bd. pag. 143, ff.

Herzens reizend auf die in dessen Wandungen eingebetteten Hemmungs-Ganglien einwirken. Diese Annahme wird noch gestützt durch Versuche, wo vorübergehende kurze Vagusreizungen bei abnorm gesteigertem Drucke ganz ähnliche Curven lieferten. Während so alle anderen Stücke sich mit dieser Erklärung des Phænomens der Arhythmie vereinigen lassen, widerspricht ihr einzig und allein die Combination mit Atropinvergiftung. Wäre sie richtig, so müsste bei den bisher als sicher angenommenen lähmenden Einfluss dieses Giftes auf die Hemmungsganglien im Herzen, die Erscheinung der Arhythmie am atropinisirten Thiere ebenso ausbleiben, als in unserem Falle die Aconitinwirkung ausbleiben müsste.

Da nun aber die Arhythmie unverändert auch am atropinisirten Thiere eintritt, so ist *Heidenhain* eher geneigt anzunehmen, dass das Atropin nicht alle zum Hemmungsapparat gehörigen Theile lähmt, als dass er seine Meinung über den Grund der arhythmischen Herzbewegungen zu ändern sich entschliesst.

In der That — auch für die ganze Erscheinungsreihe, wie sie in Folge der Aconitinvergiftung am Kreislaufe der Säugethiere sich geltend macht, gäbe es keine bessere, keine einfachere Erklärung als die Annahme einer Reizung intracardialer Hemmungsganglien, um so mehr als, wie *Heidenhain* am Schlusse der oben citirten Abhandlung noch besonders hervorhebt, die Erscheinungen der Arhythmie häufig auch bei abnorm niedrigem Druck in Folge gesunkener Erregbarkeit der motorischen Herznerven auftreten. Die Aehnlichkeit der unter dem Einflusse des Aconitins entstehenden Pulscurven, der Herzstillstände, etc. mit den durch Vagusreizung erzeugten analogen Erscheinungen ist unverkennbar und drängte sich uns immer von Neuem wieder auf. Ebenso unverkennbar waren andererseits die Anzeichen einer gesunkenen Erregbarkeit der muskulomotorischen Herzganglien, die — wie wir schon mehrmals wiederholten — schliesslich in einer totalen Lähmung und Erregungslosigkeit des Herzens gipfelt.

Es stünde daher auch in unserem Falle der Annahme einer Reizung intracardialer Hemmungsganglien bei gleichzeitiger Erregbarkeitsabnahme der motorischen Ganglien als Ursache der Aconitinwirkungen am Herzen nur die eine Thatsache hindernd im Wege, dass alle Aconitinsymptome auch am atropinisirten Thiere auftreten, und es bliebe uns demnach nichts übrig, als uns entweder nach einer ganz anderen Erklärungsweise umzusehen, oder aber mit *Heidenhain* anzunehmen, dass durch das Atropin die eigentlichen Hemmungsganglien unberührt gelassen werden.

Eine andere Erklärung der Kreislaufsymptome bei der Aconitinvergiftung ist schwer zu finden; durch blosse Erregbarkeitsabnahme der motorischen Ganglien lassen sich die häufigen diastolischen Stillstände nicht erklären.

Es ist nun, wie wir glauben, noch ein Ausweg vorhanden, der es in unserem Falle nicht einmal nöthig macht, mit *Heidenhain* die eigentlich lähmende Wirkung des Atropins zu bezweifeln. Wir haben mehrmals die Beobachtung gemacht, dass der vorher durch Atropin gänzlich gelähmte Vagus nach geschehener Atropinvergiftung sich auf einmal wieder — wenn auch schwach, erregbar zeigte. Sollte vielleicht die Wirkung des Atropins durch Aconitin einigermassen paralysirt werden?

Wir können es nicht in Abrede stellen — wir befinden uns hier auf dem Gebiete der Hypothese. Es wird sich vielleicht im Laufe der Zeit noch manche Thatsache herausstellen, die in ein bisher ganz tadelloses Maschenwerk künstlicher und fein zusammengefügter Schlüsse ein Loch reisst, dem die Auflösung des ganzen künstlichen Gewebes auf dem Fusse folgt. Es kann keine dankbare Aufgabe sein, mit Hilfe von allerlei hinfälligen Annahmen dasselbe wieder zusammenzuflicken, so schmerzlich uns auch der Verlust des bequemen, liebgewonnenen Schema berührt.

Wir können daher nur mit Wahrscheinlichkeit vermuthen, dass bei den Erscheinungen der Aconitinvergiftung

eine Erregung der intracardialen Hemmungsapparate mit im Spiele ist, während wir mit Bestimmtheit behaupten können, dass eine centrale Vagusreizung, wie sie Achscharumow aufstellt, durch dieses Gift in keinem Falle gesetzt wird.

Ebenso unumstösslich ist die Thatsache, dass die eigentliche Propulsivkraft des Herzens durch unser Gift eine bedeutende Einbusse erleidet, so dass es schliesslich vollständig die Fähigkeit verliert, sich zu contrahiren. Ob diese Lähmung des Herzens einer Veränderung des Herzmuskels ihre Entstehung verdankt, ob sie die Folge einer Lähmung gangliöser Centralorgane ist, darüber sind wir nicht im Stande etwas ganz Sicheres auszusagen.

Die Thatsache, dass an dem durch Aconitin gelähmten Herzen auch durch die allerstärksten Ströme keine Spur einer Zusammenziehung mehr erzeugt werden kann, würde auf den ersten Blick für eine directe Lähmung der Muskelsubstanz sprechen. *D^r Bœhm* war auch in seiner früheren Arbeit über Aconitin geneigt, eine directe Muskelaffection als mitwirkende Ursache des Aconitin-Herzstillstandes bei Fröschen anzusehen. Seit dem wir uns aber hinlänglich davon überzeugt haben, dass das Aconitin nichts weniger als ein Muskelgift genannt zu werden verdient, ist auch diese frühere Anschauung über das eigentliche Wesen der Aconitinlähmung des Herzens in dieser Hinsicht wohl nicht mehr ganz stichhaltig.

Ueber die directe Reizbarkeit des Herzmuskels der Säugethiere besitzen wir überdies so wenige sichere Kenntnisse, dass das oben erwähnte Factum allein noch keinen Beweis dafür liefert, dass der Herzmuskel wirklich gelähmt ist. Dagegen spricht ausserdem noch die Beobachtung, dass man in der Regel bei mit Aconitin getödeten Thieren die Vorhöfe noch lange Zeit fortpulsiren sieht, wenn der Ventrikel schon längst stillsteht.

Am Froschherzen, wo dieselbe Erscheinung als Aconitinwirkung regelmässig eintritt, glaubte *D^r Bœhm* dieselbe

dadurch erklären zu können, dass er auf die histiologische Verschiedenheit dieser beiden Theile des Froschherzens hinwies. Der Mangel quergestreifter Muskelsubstanz an den Vorhöfen des Froschherzens konnte ja ganz gut die Immunität dieser Organe gegen das Aconitin als Muskelgift erklären. Da sich nun aber nicht bloss bei unseren Versuchen gezeigt hat, dass Aconitin kein eigentliches Muskelgift ist, da wir vielmehr auch an den ganz aus quergestreiften Muskelfasern bestehenden Säugethierherzen dieselbe Immunität der Vorhöfe gegen lähmende Wirkung des Aconitin constatirt haben, so müssen wir wohl die obige Erklärungsweise der Aconitinwirkung ganz fallen lassen. Man wird vielmehr, so sehr auch von vielen Seiten gegen diese Art der Auffassung remonstrirt wird, immer wieder auf complicirte Nervenapparate im Herzen selbst hingewiesen.

Wir wollen, ohne weitere hypothetischen Centra zu schaffen, nur die Ansicht aussprechen, dass irgend eine, uns unbekannte Veränderung in der inneren Innervation des Herzens — abgesehen von der vermuthlichen Erregung der Hemmungsapparate, der schliesslichen Lähmung der Herzventrikel zu Grunde liegen muss. Nimmt man an, dass der Tonus der eigentlichen automatischen Herzganglien der excitomotorischen oder muskulomotorischen Nervencentra — oder wie man sie sonst nennen mag — durch das Aconitin vermindert, und schliesslich ganz vernichtet wird, so bleibt immer noch das Fortbestehen der Vorhofscontractionen unerklärt, und man müsste dann wieder diesen Organen ein selbstständiges, getrenntes Nervensystem zuerkennen, wenn man nicht am Ende sogar an die Möglichkeit einer Veränderung in den Circulationsverhältnissen der Coronargefässe der Herzventrikel denken muss. Doch auch diese Möglichkeit wird sofort zur Unwahrscheinlichkeit, wenn man erwägt, dass an dem vollständig gefässlosen Froschherzventrikel die nämlichen Verhältnisse und Gegensätze sich wieder finden.

In der schon erwähnten Arbeit von *Dr Bœhm* über Aconitin ist auch die merkwürdige Thatsache ausführlich mitgetheilt, dass der stillstehende Aconitinherzventrikel durch Reizung des Nervus vagus vorübergehend wieder in Thätigkeit versetzt werden kann. Dasselbe gelingt, wenn auch nicht immer, so doch in vielen Fällen an Hundeherzen. Auch hier konnten wir zuweilen, wenn schon alle Bewegungen des Herzventrikels aufgehört hatten und derselbe auch auf keinerlei electrische Reize reagirte, durch starke Vagusreizung einzelne, wenn auch schwache Ventrikelcontractionen auslösen.

Wir wenden uns nun zur genaueren Besprechung der Resultate, die wir über das Verhalten der Herznerven selbst bei der Aconitinvergiftung erhalten haben.

Auch in diesem Punkte spricht sich *Achscharumow* mit aller Sicherheit dahin aus, dass der Nervus Vagus durch das Aconitin Anfangs gereizt, später aber vollständig gelähmt werde.

Wir stellten nun auch hierüber an den genannten drei Thierspecies zahlreiche Versuche an. Es wurden die Thiere zu diesem Behufe in der Regel curarisirt, beide Nervi vagi durchschnitten und vor der Vergiftung bezüglich ihrer Erregbarkeit geprüft.

Bei den einschlägigen Kaninchenversuchen stellte sich nun allerdings in der Regel heraus, dass der Nervus vagus allmälig durch die Vergiftung an Erregbarkeit verlor, und bei stärkeren Giftdosen vollständig unerregbar gemacht wurde, insofern als seine Reizung mit starken electrischen Strömen keinen verlangsamenden Einfluss mehr auf die Herzbewegungen ausübte.

In einigen wenigen Versuchen brachte hingegen die Vagusreizung blos noch Verlangsamung und kein Sinken des Drucks, in andern sogar deutliche Drucksteigerung hervor.

Periphere Reizung des vorher durchschnittenen Vagosympathicus des Hundes hat bekanntlich unter normalen

Umständen regelmässig schon bei sehr geringer Stromstärke Pulsverlangsamung, Sinken des Drucks und eventuell (bei hinreichender Stromstärke und Dauer des Reizes) Herzstillstand zur Folge. Es waren bis jetzt nur wenige Fälle bekannt, in welchen eine Ausnahme von dieser Regel mit Sicherheit constatirt ist. Dahin gehört vor Allem die Atropinvergiftung. Sie hebt den hemmenden Einfluss des Vagus auf die Herzbewegungen auf. In der Regel hat daher die periphere Reizung der Vagi atropinisirter Thiere keinen Einfluss auf die Herzthätigkeit mehr. Nach einem Citate von *Schmiedeberg*'s[1] hat *Rutherford* hiervon abweichende Resultate erzielt, indem er an atropinisirten Thieren nach Vagusreizung Pulsbeschleunigung eintreten sah. Ausserdem vernichten noch einige andere Gifte den hemmenden Einfluss des Vagus auf die Herzbewegungen, namentlich Veratrin und Nicotin u. a., wiewohl mit diesen Giften unseres Wissens an Hunden noch wenige in dieser Beziehung genaue Versuche angestellt worden sind.

Ganz bedeutende Abweichungen von der Regel zeigt nun das Verhalten des Nervus vago-sympathicus der Hunde bei der Aconitinvergiftung.

Es war uns in der That unmöglich, in dem Gewirre der unerwarteten, zum Theil sich geradezu widersprechenden Thatsachen, denen wir hier begegneten, bis jetzt den leitenden rothen Faden aufzufinden, und wir wollen daher die einzelnen Facta einfach der Reihe nach hier anführen.

Zunächst kommt es ziemlich häufig vor, dass man die Erregbarkeit des Vagus nach der Aconitinvergiftung unverändert findet. Dies kann sich ebensogut bei starker als bei schwacher Vergiftung ereignen. Dabei machen die übrigen Symptome der Aconitinvergiftung ihren gewöhnlichen Verlauf und es erfolgt auch hier zuletzt der Tod durch Herzstillstand. Es gelang uns sogar einige Male bei

[1] Sächsische Academie-Berichte 1871. Mathem. Physik. Classe II und III, page 148.

der sofort nach dem Stillstand des Herzens vorgenommenen Section durch Reizung der Vagi die noch schwach pulsirenden Vorhöfe auf einige Secunden zum Stillstand zu bringen,

Während diese Fälle keinen Zweifel darüber übrig lassen, dass die Hemmungsmechanismen dem Einfluss des Aconitins auch widerstehen können, zeigte uns eine andere Reihe von Versuchen, dass auch das Gegentheil der Fall sein kann — dass das Aconitin bisweilen in dieser Beziehung ganz analog dem Atropin wirkt und den Vagus lähmt.

Ferner haben wir mehrmals unzweideutig den Fall beobachtet, dass Vagusreizung an aconitinisirten Hunden in einem der späteren Stadien der Vergiftung den Blutdruck bedeutend in die Höhe trieb, während der Puls deutlich verlangsamt wurde. Unmittelbar nach dem Auflegen des Vagus auf die Electroden stieg der Druck steil an, während gleichzeitig der Puls sich bedeutend verlangsamte.

Diesen Versuch haben wir an einem und demselben Hunde 10 bis 12 Mal hintereinander mit gleichem Erfolge wiederholt. Nur insofern waren die einzelnen Reizungen etwas von einander verschieden, als die Drucksteigerung und Pulsverlangsamung bald unmittelbar nach dem Aufhören des Reizes dem früheren Verhalten wieder Platz machte, bald aber auch dieselbe lang andauerte. Stillstand des Herzens war in diesem Falle durch die Vagusreizung nicht zu erzielen und auch die Verlangsamung war keine sehr auffallende, während die einzelnen Pulswellen dabei bedeutend vergrössert waren.

Dieselbe Erscheinung haben wir zwei Mal auch bei Kaninchen beobachtet, wo übrigens die Verlangsamung während der Reizung noch weniger deutlich ausgesprochen war. Hier sank der Druck, der während der Reizung um 10—15 mm. Hg. gestiegen war, nach derselben immer bedeutend unter seinen ursprünglichen Werth, stieg aber dann rasch wieder in die Höhe.

Endlich kommt eine vierte Modification vor, die darin

besteht, dass bei der Vagusreizung der Druck wohl sinkt, die Pulsfrequenz aber bedeutend zunimmt.

Hier haben wir niemals eine längere Nachwirkung beobachtet. Die Beschleunigung dauerte vielmehr gerade so lang als die Reizung, unmittelbar nachher trat wieder Verlangsamung und Steigen des Blutdrucks ein.

In welcher Weise soll man diese sich diametral entgegenstehenden Thatsachen zusammenreimen?

Sie würden einiges von ihrer Räthselhaftigkeit verlieren, wenn es sich nachweisen liesse, dass im Vago-sympathicus des Hundes, wie das *Rutherford* anzunehmen scheint, wirklich accelerirende Fasern verlaufen. Dadurch würde sich wenigstens zum Theil der vierte Fall erklären lassen. Man müsste dann annehmen, dass die hemmenden weniger reizbar wären als die beschleunigenden.

Im dritten Falle würde uns die Annahme zu statten kommen, dass vielleicht jene Gefässnerven für einzelne arterielle Stromgebiete, die *Schmiedeberg*[1] in den zum letzten Halsganglion verlaufenden spinalen Nerven vermuthet, in seltenen Fällen auch im Stamme des Vagus selbst verlaufen und höher hinaufreichen können. Die Reizung derselben würde dann die sonst unerklärliche vorübergehende Drucksteigerung nach Vagusreizung einigermassen verständlich machen.

Wir begnügen uns mit diesen beiden Andeutungen und verzichten auf weitere Erklärungsversuche, die uns zu tief in das Reich der Hypothese hineinführen würden. So viel geht aber aus dem Mitgetheilten mit Gewissheit hervor, dass auch der Stamm des Vago sympathicus des Hundes in viel complicirteren Beziehungen zum Herzen und seinen Centren steht, als man es bisher angenommen hat.

Wir können daher nur den negativen Schluss geben, dass die Einwirkung des Aconitins auf die Herznerven eine

[1] Loc. cit.

sehr manigfaltige und inconstante ist, und dass wir nicht im Stande sind, etwas Sicheres über die Bedingungen auszusagen, unter welchen der eine oder der andere Wirkungsmodus in die Erscheinung tritt.

Im Anhang hieran sollen noch einige Bemerkungen Platz finden über Combinationsversuche, die wir mit anderen Giften an aconitinisirten Säugethieren angestellt haben.

Es geht schon zum Theil aus dem Vorausgehenden hervor, dass *Curare* keinen besondern Einfluss auf das Zustandekommen der Aconitinsymptome hat. Nur haben wir die Erfahrung gemacht, dass bei curarisirten Thieren grössere Dosen nothwendig sind, als bei nicht curarisirten, um den Tod durch Herzstillstand herbeizuführen. Dies erklärt sich aber ganz einfach daraus, dass am curarisirten Thiere die durch das Gift bedingten heftigen Respirationsstörungen ausgeschlossen sind, die jedenfalls am nicht curarisirten viel zu dem rasch tödtlichen Verlauf der Vergiftung beitragen.

Dass *Atropin* die Aconitinwirkung ebenfalls weder aufhebt noch stört, haben wir ebenfalls schon erwähnt.

Es schien uns nur noch interessant zu erfahren, ob in jenem Stadium der Aconitinvergiftung, wo der Druck bedeutend gesunken und die Herzthätigkeit wieder beschleunigt erscheint, *Digitalis* noch im Stande ist, dem gesunkenen Kreislauf wieder aufzuhelfen.

Das Resultat darauf hinzielender Versuche war ein positives.

Wir fanden, dass einige mässige Digitalingabe in jenem Stadium die Höhe der einzelnen Pulsexcursionen wieder um das 3 bis 4fache vermehrt, und zugleich ihre Frequenz auf die Hälfte bis $^1/_3$ reducirt. Der Mitteldruck erfährt hierbei keine wesentliche Steigerung — ein neuer Beweis dafür, dass die Wirkung der Digitalis sich ausschliesslich auf die Arbeit des Herzens selbst erstreckt.

Der unbestreitbare Einfluss des Aconitins auf die sen-

siblen Nerven und die Reflexmechanismen, wie er durch die Versuche *Schroff*'s hauptsächlich auch am Menschen constatirt worden ist, legte uns nahe, bei Gelegenheit unserer Blutdruckversuche an curarisirten Thieren auch das Verhalten dieses Giftes zu dem Reflexvorgang zu studiren, der an unvergifteten Thieren sich bei Reizung sensibler Nerven ereignet und in einer Steigerung des Mitteldrucks in den Arterien sich offenbart. Es fragte sich, ob durch sensible Reize am aconitinisirten Thiere noch eine reflectorische Erregung des Gefässnervencentrums in der Medulla oblongata erfolgt.

War dies nicht der Fall, so konnte entweder das Gefässnervencentrum selbst durch das Gift gelähmt sein, oder es musste eine Störung in der Uebertragung des sensiblen Reizes auf das vasomotorische Centrum eingetreten sein.

Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass entweder der Nervus ischiadicus oder saphenus bei curarisirten Hunden blossgelegt, durchschnitten und das centrale Ende an einen Faden angeschlungen und bei verschiedenen Stromstärken gereizt wurde.

Während nun vor der Vergiftung mit Aconitin eine solche Reizung selbstverständlich immer eine bedeutende Blutdrucksteigerung im Gefolge hatte, blieb diese Wirkung der sensibeln Reizung bei einigermassen hinreichender Aconitinvergiftung vollständig aus, ebenso wie alle anderen Reflexe am uncurarisirten Thiere.

Hier war nun leicht die weitere Frage zu entscheiden, welcher Theil des Reflexapparates der gelähmte sei.

War das Gefässnervencentrum selbst gelähmt, so durfte auch Reizung der Medulla oblongata keine Blutdrucksteigerung mehr hervorbringen. Dies war aber keineswegs der Fall. Die Steigerung des Blutdrucks in Folge der directen Reizung des vasomotorischen Centrums trat auch dann noch in der deutlichsten Weise ein, wenn die Reizung sensibler peripherer Nerven mit den stärksten Strömen keinen Einfluss auf den Blutdruck mehr hatte. Erst

ganz am Ende der Vergiftung, wenn der Blutdruck bedeutend gesunken und die Pulsfrequenz wieder gesteigert erschien, blieb auch die Wirkung der directen Reizung des Gefässnervencentrums aus, so dass also auch dieses zuletzt gelähmt wird.

Da nun nicht wohl anzunehmen ist, dass die sensible Leitung selbst durch das Gift gestört wird, da vielmehr alle anderen Erwägungen dafür sprechen, dass die Empfindung der sensibeln Reize von Gehirn und Rückenmark selbst, also die sensibeln Ganglien durch das Gift an Erregbarkeit verlieren, so können wir wohl auch annehmen, dass das Verschwinden des Reflexes auf das Gefässnervencentrum in einer Sensibilitätslähmung seinen eigentlichen Grund hat.

Die Lähmung des Gefässnervencentrums selbst kommt erst ganz zuletzt noch hinzu und bietet uns eine schöne Erklärung für das abnorme Sinken des Blutdrucks, wie es die letzten Stadien der Aconitinvergiftung auszeichnet.

Wir können daher folgenden weiteren Satz aufstellen: Das Aconitin hebt den Reflex von den sensibeln Ganglien auf das Gefässnervencentrum auf, dadurch, dass es die sensibeln Ganglien unerregbar macht — die Sensibilität lähmt. Das Gefässnervencentrum selbst wird erst kurz vor dem Tode im letzten Stadium der Aconitinvergiftung gelähmt. —

Es erübrigt nur noch eine kurze Besprechung der durch das Aconitin bewirkten Respirationsstörungen. Sie gehören zu den hervorstechenden Symptomen dieser Vergiftung und tragen einen grossen Theil zu der Giftigkeit dieses Stoffes bei.

Wie schon oben bemerkt, gehören Respirationstörungen zu den allerersten Erscheinungen, die bei der Aconitinvergiftung auftreten. Besonders deutlich sind sie bei Kaninchen zu beobachten, doch auch bei Hunden sind sie ganz unverkennbar. Wir haben sie in der Weise genügend beobachtet, dass wir den einen Schenkel eines mit der

Tracheal-Kanüle verbundenen Gabelrohres mit dem *Marey*'schen Cardiographen verbanden, den anderen frei in die Atmosphäre ausmünden liessen. Die Schwankungen des Stiftes des Cardiographen wurden unter den Pulswellen auf der Kymographiontrommel aufgezeichnet.

Dabei ergab sich folgendes: Unmittelbar nach der Injection des Giftes tritt eine längere Respirationspause ein. Auf diese folgen mehrere sehr stürmische Athembewegungen, die allmälig regelmässig werden und ihre Frequenz noch etwa $^1/_3$ — $^1/_4$ des ursprünglichen Athmungsrhythmus betragen.

Dabei ist ein ganz bestimmter Typus unverkennbar. Nach jeder Exspiration, die in ganz characteristischer Weise forcirt mit den Bauchmuskeln ausgeführt wird, erfolgt eine längere Pause. In- und Exspiration folgen sich unmittelbar. Besonders auffallend ist die starke Betheiligung der Bauchmuskeln am Respirationsgeschäft, besonders an der Exspiration. Man wird unwillkürlich an Brechbewegungen erinnert, die auch bei Hunden in der That zuweilen vorkommen.

Da diese Respirationsanomalien ebenso an Thieren mit durchschnittenen Nervis vagis auftreten, so kann man sie wohl nur auf eine centrale Ursache zurückführen, und es scheint uns nicht unwahrscheinlich zu sein, dass durch das Gift gerade jene Centralorgane im Rückenmark afficirt wurden, die der coordinirten Thätigkeit der Respirationshilfsmuskeln vorstehen.

Diese Centren, die wohl auch, wie durch *Hermann*[1] gezeigt wurde, einen Antheil an dem Zustandekommen des Brechactes haben, werden wie es scheint, durch unser Gift in krampfhafte Erregung versetzt und zuletzt wie alle anderen gelähmt.

Das Zwerchfell selbst scheint hierbei ganz unbetheiligt zu sein. Wenigstens haben wir den Nervus phrenicus bei

[1] *Pflüger*'s Archiv. Bd. V. Febr. und März 1862.

allen unseren Sectionen durch den electrischen Strom gut erregbar gefunden.

Ueber die Wirkung des Aconitins auf die Harnsecretion und die Speichelnerven waren wir nicht in der Lage, eingehende Untersuchungen anzustellen.

In allen Fällen haben wir eine Vermehrung der Speichelsecretion und der Harnsecretion als Giftwirkung beobachtet, während vermehrte Stuhlentleerungen und eigentliche Diarrhœen nur einige Male vorkamen. An schwangeren Thieren sahen wir mehrmals lebhafte Uterusbewegungen auftreten.

Mary veröffentlichte anno 1880 in Paris eine Abhandlung über die Versuche von *Laborde* über die Wirkung des *aconitinum nitricum,* von welcher Arbeit wir einen Auszug in dem Jahrbuch von *Bouchardat*[1] finden. Interessant ist es diese Resultate mit den unserigen zu vergleichen.

Im Bezug auf die Wirkung des Aconitins auf das Nervensystem hebt *Mary* zuerst das Sinken der Sensibilität, der reflexen sowie der bewussten, und die bis zum vollständigen Verlust der Motilität reichende Schwächung hervor. Wie wir, der Ansicht *Achscharumow* also entgegen, findet er dass die motorischen Nerven erregbar bleiben und constatirt in den ersten Phasen der Vergiftung die Incoordination, die Zuckungen, die allgemeinen oder partiellen Contractionen, eine Modalität die er als ataxisch bezeichnet, und trifft in allen Functionsstörungen der meisten Organe und Systemen in welchen musculäre und motorische Erscheinungen vorkommen, insbesondere im Gebiete des Herzens und des Respirationsmechanismus. Wie wir, findet er noch, dass die Muskeln nicht afficirt werden und bemerkt

[1] *Bouchardat*, loc. cit. 1881, pag. 31—35.

die unregelmässigen und arhythmischen Herzbewegungen die wir in der progessiven Intoxication erwähnt haben. Es gibt aber, zwar ohne die Bedingungen zu bestimmen, eine beständige Beschleunigung der Herzschläge an. Diese Erscheinung haben wir auch beim Frosche und zuweilen im letzten Stadium der Intoxication bei Säugethieren constatirt. Die einzelnen Pulswellen werden bedeutend grösser und steiler und die Herzschläge werden mehr oder weniger intermittent, bis zuletzt zum endlichen vollständigen Stillstand des Herzens.

Die Temparatur auch erleidet Modificationen die er an vasomotorischen Ursachen knüpft, dieselbe bestehen aus mehr oder weniger bedeutender thermischer Abnahme.

Diese Resultate stimmen also mit den von uns mitgetheilten überein.

Cloëtta[1] seinerseits resumirt folgenderweise die physiologischen und toxischen Wirkungen des Aconitins auf Menschen:

Innerlich genommen verursachen active Präparate ziemlich beständige Wirkungen, die zuerst in einem besonderen Gefühl von Anschwellung der Zunge und der Lippen, verbunden mit Prickeln und Brennen dieser Theile bestehen. Es treten Vermehrung der Speichelsecretion, Brechneigung, Gefühl von Schwere und Druck am Kopf ein. In einigen Fällen bemerkt man vermehrten Harn. Als spätere Erscheinungen kann man ein Gefühl von Ameisenlaufen, verbunden mit Motilitätsschwäche, in den unteren Extremitäten beobachten, so dass die Individuen nur mit Mühe stehen und gehen können; sie empfinden ein Gefühl von Kälte — aber, sagt er, ohne Temperaturabnahme — amblyopische Phænomenen mit Pupille-Erweiterung und anormale Gehörs-Empfindungen. In hohem Grade der Vergiftung wachsen die paretischen Symptome, Puls und Respiration erleiden Modificationen in ihrer Fre-

[1] Loc. cit.

quenz, die Zahl der Pulsationen fällt in der Regel zu 60 bis 50 und diejenige der Athemzüge zu 12.

Der Tod tritt mit Erstickungs-Symptomen ein.

Diese Phænomenen stimmen noch vollständig mit denjenigen die wir beschrieben haben überein, die mindere Pulsfrequenz inbegriffen. Der einzige Unterschied betrifft die Frage der Temperatur-Abnahme. Zwar habe ich nicht auf Menschen experimentirt, doch muss ich von Neuem die Realität dieser Abnahme bei Hunden und Kaninchen behaupten, mit der Bemerkung dass diese Abnahme auch von *Mary* und von *Oulmont*[1] constatirt wurde.

[1] Loc. cit.

Nicht ohne Interesse ist es, die Wirkungen des unter seinen verschiedenen pharmaceutischen Formen administrirten Aconits selbst, mit denjenigen des Aconitins zu vergleichen.

Schroff[1] hat den scharfen und brennenden Geschmack, welchen die Mund-Schleimhaut in Berührung mit dem alkoolischen oder wässerigen Extract empfindet, beschrieben, sowie den brennenden Schmerz, der nach dem Schlucken sich vom Mund bis zum Magen hinstreckt, die Brech-Neigungen und das Poltern. Die Mund-Schleimhaut erröthet sich, es findet daraus ein Ausschlag von kleinen, weissgelblichen mit einem sehr rothen Hof umgebenen Bläschen statt. Es tritt Erbrechen ein, der Puls wird etwas langsamer und bei mittleren Dosen tritt wieder alles in die Ordnung. In allen von den sensitiven Aesten des Nervus trigeminus belebten Theilen kommen, nach diesem Verfasser, besondere, meistens schmerzhafte Empfindungen vor. Die Harnsecretion wird bedeutend vermehrt. Die Thätigkeit des Herzens und der grossen Gefässe erleidet, sei es sofort oder nach einer kurz vorübergehenden Beschleunigung der Herzschläge, eine starke Depression. Die Pupille erweitert sich, sowohl bei innerlicher Anwendung der Substanz als bei Instillation derselben auf das Auge. Um diese Resultate zu erwirken, muss man von Aconitextract stärkere Dosen als von Aconitin anwenden.

Als Wirkungs-Unterschied hebt *Schroff* den Mangel an Convulsionen beim Gebrauch des Aconits, sowie eine gewisse Gerinnungs-Fähigkeit des Blutes nach der Aconitextract-Vergiftung hervor. Das rechte Herz enthält in diesem Falle ein wenig weich geronnenes Blut, während

[1] Loc. cit.

wir gesehen haben dass bei der Aconitin-Vergiftung das Blut flüssig bleibt.

Ausserdem verursacht das Extract, nicht nur eine Entzündung des unteren Theils des Darmkanals, sondern auch des Magens und der Eingeweide, also eine wahrhafte Gastro-Enteritis, welche, wie wir gesehen haben, bei der Aconitin-Vergiftung nicht vorkommt.

Darum darf angenommen werden, dass diese Irritation scharfen Stoffen zuzuschreiben ist, die in dem Extract neben seinen Alkaloïden enthalten sind.

Oulmont[1], der vom therapeutischen Standpunkte aus die verschiedenen Aconitspräparate studirte, constatirte durch viele Experimente an Hunden und Kaninchen, Wirkungen, die mit denjenigen von *Schroff* beschriebenen stimmen.

Nach einer variirenden Zeit seit der Aconit-Injection leckt sich das Thier die Lippen, kratzt sich an der Nase und diese letzte Erscheinung, die er auf das Prickeln im Gesicht bezieht, ist beim Kaninchen bedeutend constanter und markirter. Dann kommt, nach vorangehenden oder begleitenden, äusserst schweren und schmerzhaften Anstrengungen, Brechen, anfangs von alimentärer, dann von schäumiger und weisser, zuletzt von Galle- und Bluthaltiger Materie vor. In der Zwischenzeit des Brechens beobachtet man eine mehr oder weniger copiöse und geiferige Salivation. Die Pupille erweitert sich und die Sensibilität verliert sich allmälig, in den unteren Extremitäten zuerst, dann in den oberen. Es treten dann Bewegungs-Störungen in den Gliedern, besonders in dem hintern Theile ein. Das Thier zittert, bebt und taumelt im Gehen, es wird endlich richtig ataxisch und früher oder später mehr oder weniger gelähmt. Das Athmen wird bald schneller bald langsamer, hört manchmal momentan auf, es kommen Zwerchfells-Spasmen, Muskel-Zuckungen, in-

[1] Loc. cit.

coordinirte Thätigkeit der Respirations-Muskeln, tetanische Convulsionen, reiche Diurese und Tod endlich vor.

Bei der Section findet er eine heftige Entzündung der Magen-Schleimhaut, besonders an der grossen Krümmung. Das Herz still in Diastole ist mit flüssigem Blut gefüllt.

Dann wenn er mit den verschiedenen Aconitpräparaten in Bezug auf ihre Wirkung experimentirt, kommt der Verfasser zu dem Schlusse, dass die Tincturen von frischen Blättern, Blumen und Saamen fasst wirkungslos sind und nur bei hohen Gaben wirken; dass die Tinctur von frischen Knollen energisch aber ungleich und unbeständig wirksam ist; dass die Tincturen von trockenen Pflanzen energisch sind, dass man aber doch die aus den Knollen bereitete Tinctur von der aus den Blättern gewonnenen unterscheiden soll, da die erstere energischer ist. Das aus den Blättern gezogene Extract ist fast wirkungslos und muss, um zu wirken, zu starken Gaben angewendet werden, während das Extract aus trockenen Knollen heftig wirkt, da gm. 0,33 in einer, zwischen 45 Minuten und 1 Stunde und 40 Minuten variirenden Zeit, den Tod von Hunden herbeiführt.

Wenn man jetzt diese Resultate im Vergleiche mit der von *Duquesnel* über den Reichthum der verschiedenen Aconitpräparate an Aconitin aufgestellten Tabelle betrachtet, so sieht man dass gerade die an Aconitin reichsten Präparate die wirksamsten sind.

Wenn man neben dieser Thatsache bemerkt, wie schon geschehen, dass die durch genügende Gaben von Aconitpräparaten erwirkten Erscheinungen mit denjenigen stimmen welche das Aconitin erzeugt, so wird man mit Recht annehmen dass diese Erscheinungen diesem Alkaloïd zugeschrieben werden müssen und dass die einzige Gastro-Enteritis ihre Entstehung den anderen Stoffen der Pflanze verdankt.

Die Wirkungen des Aconitum ferox wurden von *Wallich* und *Jonathan Pereira* versucht. Diese Forscher fanden zwischen den Wirkungen der Präparate dieser Species und den von dem Aconitum Napellus erzeugten eine grosse Analogie.

Die bewirkten Erscheinungen bestehen aus Hitze und Schmerz in der epigastrischen Region, Brechen, heftigen Koliken, Schwindel, Coma, partiellen Lähmungen, Erkaltung, die alle rasch nach der Administration des Giftes auftreten. Ein einziger Gran vom alkoolischen Extract, eingeführt in die Peritoneal-Höhle, genügt um ein Kaninchen in zwei Minuten zu tödten. Zwei in die Jugular-Vene eines starken Hundes injicirte Granen tödten denselben in drei Minuten. Das in den Magen eingeführte Extract wirkt nicht so heftig als wenn es injicirt wird, und das wässerige Extract ist nicht so stark als das alkoolische.

Es sind die Knollen dieses Aconitum ferox, welche im Jahre 1865 nach Constantinopel als Jalapwurzel geschickt, zahlreiche Vergiftungen verursachten.

Meinerseits habe ich im physiologischen Institute zu Würzburg eine Reihe von Versuchen über die Wirkungen dieses alkoolischen Extracts angestellt, welches ich selbst zubereitete, wodurch ich im Stande war auf eigene Kosten die irritirende Wirkung der Knollen der Pflanze zu prüfen. Indem ich die Knollen zur Maceration im Alkool abschabte, drang der in der Luft verbreitete Staub in die Luftwege und verursachte bei mir und einem mich assistirenden Freunde eine wirkliche Rhino-Pharyngitis.

Ich erlangte nach Verdampfen des Macerations-Products im Sandbad ein braunes Extract mit eigenthümlichem, scharfen und widerlichen Geruch und sehr herben Geschmack. Auf die Zunge gebracht ruft es ein brennendes, den ganzen Tag fortbestehendes Gefühl hervor.

Bei mehrmals an Kaninchen wiederholten Vergiftungs-Versuchen mit diesem Extract, constatirte ich immer seine schrecklich toxische Wirkung.

Bei dem einen z. B. hatte die Injection in der Vena jugularis externa von gm. 0,05 in destillirtem Wasser gelösten Extracts plötzlichen Tod mit Convulsionen zur Folge.

Durch Einspritzung — auch in der Vena jugularis externa — von gm. 0,02 dieses Extracts wird der Tod schnell, jedoch nicht so rasch und mit vorangehenden auffallenden Symptomen herbeigeführt. Als erstes Symptom der Wirkung war eine copiöse Salivation, dann zeigten sich clonische Convulsionen und Trismus, die Respiration wurde unregelmässig und röchelnd, endlich erschien der Tod unter heftigen Opistothonos. Es waren nur 6 Minuten verflossen seit der Injection.

Bei gleich nach dem Tode vorgenommener Section könnte ich nichts besonderes constatiren, ausser dass das Herz sich, übrigens nur einige Secunden lang, noch peristaltisch contrahirte.

Durch Injection von gm. 0,03 Extracts unter gleichen Bedingungen wie vorher, beobachtete ich dieselben Symptome und der Tod trat in 30 Secunden ein.

Bei Fröschen ist die Wirkung des Giftes eine nicht so rasche. Die Einspritzung von einigen Milligrammen in den Lymphsack unter der Haut am Rücken ruft nach circa 20 Minuten Krämpfe, dann Lähmung, anfangs in den unteren Extremitäten, später in der ganzen Musculatur, hervor. Das Thier ist nur noch reflectorischer Bewegungen fähig.

Etwa 10 Minuten später hören auch diese reflectorischen Bewegungen auf, die Application von Essigsäure ruft keine Reaction mehr hervor. Das Thier wird mit schäumendem Schweisse bedeckt und scheint in tiefen Sopor versunken. Dieser Zustand ist fähig mehrere Stunden lang fortzudauern.

Das Extractum Aconiti ferocis wirkt gerade so wie das Aconitin auf die Irritabilität der peripherischen motorischen Nerven und auf die Contractilität der Muskeln, das heisst, beide erhalten sich sehr lange ohne durch das Gift verändert zu werden. Die Grenze dieser Irritabilität zeigt sich

bei Anwendung des *Dubois-Reymond*'schen Inductions-Schlitten-Apparats und war für die Nerven durchschnittlich bei 380 Millimetern Rollenabstand noch vorhanden; für die Muskeln bei 150 mm.

Den Schluss den man also aus dieser Beobachtung ziehen darf, ist demjenigen ähnlich zu welchem *Bœhm* und ich bei unseren Aconitin-Versuchen gelangten.

Die Wirkung des alkoolischen Extracts Aconiti ferocis auf die Herzthätigkeit habe ich nur auf Fröschen erprobt. Die erlangten Resultate stimmen indessen vollkommen mit denen überein, welche das deutsche Aconitin an Säugethieren ergibt. Jedenfalls war die Frequenz der Herzschläge beträchtlich vermindert und ein vollständiger Herzstillstand in Diastole stellte sich nach $^5/_4$ Stunden ein.

Ein characteristisches Factum war das fast constante Eintreten peristaltischer Herzcontractionen ungefähr $^1/_2$ Stunde nach der Intoxication, welche nachher sich verloren und einem regelmässigen Rhythmus des Herzens Platz machten und von Neuem auftraten einige Minuten vor dem vollständigen Stillstand des Herzens.

Ein anderes nicht weniger characteristisches Phænomen zeigte sich in der Action des Nervus vagus. Während am Anfang des Versuchs die electrische Erregung des peripherischen Endes dieses vorher durchschnittenen Nerven den Stillstand des Herzens zur Folge hatte, blieb die Erregung etwa $^3/_4$ Stunden nach der Intoxication ohne Wirkung, selbst bei 10 Minuten dauernder Reizung und bei 80, 50, 30, selbst bei 0 Rollenabstand.

Aus diesen Versuchen erhellt also, dass die toxische und physiologische Wirkung des Aconitum ferox sich von derjenigen des Aconitum Napellus wesentlich durch viel energischere Erscheinungen unterscheidet; welches Resultat die Meinung von *Wallich* und *Pereira* bestätigt. Derselbe Unterschied an Intensität gilt für die so mächtige irritirende Wirkung der Knollen des Aconitum ferox und

ihrer Präparate auf die Schleimhäute der Mundhöhle und der Luftwege; diese Wirkung ist die gleiche aber viel heftiger als diejenige der Knollen des Aconitum Napellus.